

---

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität  
München  
Direktor: Prof. Dr. med. Peter Falkai

---

**Untersuchung der inter- und intraindividuellen Variabilität der motorkortikalen Erregbarkeit bei  
gesunden Probanden**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Tilman Bunse  
aus  
Bottrop-Kirchhellen  
2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	PD Dr. med. Alkomiet Hasan
Mitberichterstatter:	PD Dr. med. Andreas Zwergal
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Wolfgang Strube
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	06.12.2018

## Eidesstattliche Versicherung

Bunse, Tilmann

.....  
Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe. Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 10.12.2018

.....

Ort, Datum

Tilmann Bunse

Unterschrift des Doktoranden

## Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen.....	6
1 Einleitung.....	8
1.1 Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation.....	8
1.2 Konfiguration der TMS .....	9
1.2.1 Motorisch evozierte Potenziale.....	10
1.2.2 Motorische Schwellen .....	11
1.2.3 Doppelpulsparadigmen .....	12
1.2.4 Das SICI-/ICF-Paradigma .....	12
1.3 Nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren.....	13
1.4 Motorkortikale Charakteristika psychiatrisch und neurologisch erkrankter Individuen .....	14
1.4.1 Patienten mit affektiver Störung.....	14
1.4.2 Patienten mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis.....	15
1.4.3 Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom, Zwangsstörung oder Tourette-Syndrom.....	16
1.4.4 Patienten mit Abhängigkeitserkrankungen.....	17
1.4.5 Motorkortikale Erregbarkeit in psychiatrischen Stichproben .....	17
1.5 Die inter- und intraindividuelle Variabilität der motorkortikalen Erregbarkeit.....	18
1.6 Beeinflussung der inter- und intraindividuellen Variabilität der motorkortikalen Erregbarkeit.....	19
1.7 Studienlage zur inter- und intraindividuellen Variabilität der motorkortikalen Erregbarkeit.....	21
1.8 Zielsetzung der Arbeit .....	25
2 Material und Methoden .....	26
2.1 Probandenkollektiv.....	26
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....	26
2.3 Aufklärung der Probanden .....	27
2.4 Die soziodemographische Anamnese .....	27
2.5 Methode .....	28
2.6 Vorbereitung der Probanden .....	28
2.7 Aufzeichnung der motorisch evozierten Potentiale.....	29
2.8 Stimulator und Spule .....	29
2.9 Bestimmung des optimalen Stimulationspunktes (hot spot).....	29
2.10 Messprotokolle.....	30
2.10.1 Bestimmung der 1mV-Intensität (S1mV) .....	30

2.10.2	Bestimmung der motorischen Ruheschwelle (RMT).....	30
2.10.3	Bestimmung der SICl und ICF .....	30
2.11	Statistische Auswertung.....	31
3	Ergebnisse.....	34
3.1	Stichprobe .....	34
3.2	Vergleich der Einzelpulsmessungen zwischen erstem und zweitem Experiment.....	34
3.2.1	Mittelwertvergleiche .....	34
3.2.2	Korrelationen.....	35
3.2.3	Reliabilitätsanalysen.....	35
3.3	Vergleich der Doppelpulsmessungen zwischen erstem und zweitem Experiment .....	38
3.3.1	Korrelationen.....	39
3.3.2	Reliabilitätsanalysen.....	39
3.3.3	Verteilung Inhibition und Fazilitation.....	42
3.4	Untersuchung des Einflusses von demographischen Variablen auf die Einzel- und Doppelpulsparameter .....	42
3.4.1	Einfluss des Faktors Geschlecht.....	43
3.4.2	Einfluss des Faktors Rauchen .....	43
3.4.3	Einfluss der Variable Alter .....	43
3.5	Identifikation homogener Subgruppen mittels Clustering.....	44
3.5.1	Analysen der vier Cluster untereinander .....	44
3.5.2	Analysen der Erregbarkeitsveränderung innerhalb der Cluster.....	47
3.6	Untersuchung des Einflusses von Untersuchern.....	48
4	Diskussion.....	49
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	49
4.2	Mögliche Ursachen einer hohen inter- und intraindividuellen Variabilität .....	51
4.3	Einordnung der Studienergebnisse in bereits vorhandene Datenlage .....	54
4.4	Limitationen der Arbeit .....	59
4.5	Zusammenfassung und Ausblick .....	60
5	Literaturverzeichnis.....	62
6	Abbildungsverzeichnis.....	90
7	Tabellenverzeichnis .....	91
8	Danksagung .....	93
9	Lebenslauf .....	94
10	Publikationsverzeichnis .....	95

## Verzeichnis der Abkürzungen

μV	Mikrovolt
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
AMT	aktive motorische Schwelle (active motor threshold)
ANOVA	Varianzanalyse (analysis of variance)
BMI	Körpermasseindex (Body-Mass-Index)
cm	Zentimeter
CSP	kortikale Innervationsstille (cortical silent period)
cTBS	kontinuierliche (continuous) Theta-Burst-Stimulation
df	Freiheitsgrade
DP	Doppelpuls
D-Welle	direkte Welle
EMG	Elektromyografie
EP	Einzelpuls
FDI	Musculus interosseous dorsalis I (first dorsal interosseous)
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
Hz	Hertz
ICC	Intra-Klassen-Korrelation (intraclass correlation coefficient)
ICF	intracortical facilitation
ISI	Interstimulusintervall
iTBS	intermittierende (intermittend) Theta-Burst-Stimulation
I-Welle	indirekte Welle
kHz	Kilohertz
LICI	long-interval intracortical inhibition
LTD	Langzeitdepression (long-term depression)
LTP	Langzeitpotenzierung (long-term potentiation)
MEP	motorisch evoziertes Potenzial
ms	Millisekunde
mV	Millivolt
NIBS	nicht-invasive Hirnstimulation (non-invasive brain stimulation)
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
p	Signifikanzniveau
PAS	gepaarte assoziative Stimulation (paired associative stimulation)
r	Korrelationskoeffizient

RM-ANOVA	Varianzanalyse mit Messwiederholungen (repeated-measures ANOVA)
RMT	motorische Ruheschwelle (resting motor thershold)
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
S1mV	1 Millivolt-Intensität
SD	Standardabweichung
SICF	short-interval intracortical facilitation
SICI	short-interval intracortical inhibition
TBS	Theta-Burst-Stimulation
tDCS	transkranielle Gleichstromstimulation (transcranial direct current stimulation)
TMS	transkranielle Magnetstimulation

# 1 Einleitung

## 1.1 Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation

Seit Einführung der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) durch Barker und seine Mitarbeiter im Jahr 1985 (1) ist die TMS ein häufig genutztes neurowissenschaftliches Verfahren, um schmerzfrei und nicht invasiv die motorkortikalen und andere Areale des menschlichen Gehirns zu stimulieren (2-5).

Dabei wird physikalisch in einer Magnetspule ein zeitlich wechselndes Magnetfeld erzeugt, was mit Hilfe eines Kondensators geschieht, der sich in kurzen Zeitintervallen jeweils sehr schnell entlädt. Durch die schnellen Richtungswechsel des durch die Spule induzierten Magnetfeldes kommt es nach dem Faraday'schen Prinzip zu einer Induktion von elektrischem Strom (6, 7), der im stimulierten Gewebe dann zu einer Depolarisation von Neuronenverbänden führt. Letztlich werden die Neuronenverbände somit durch einen elektrischen Impuls stimuliert, das Magnetfeld der Spule dient also nur dazu, diesen elektrischen Impuls zu induzieren. Dennoch hat sich in der Praxis der Begriff der „Magnetstimulation“ durchgesetzt. Dabei kann das magnetische Feld ohne wesentliche Abschwächung Körpergewebe wie zum Beispiel die Schädeldecke durchdringen und muss hierzu die Spule nicht einmal direkt an das oberflächliche Körpergewebe angelegt werden, um dennoch in darunterliegenden Hirnarealen durch das erzeugte elektrische Feld eine Depolarisation zu bewirken. Da die maximale Eindringtiefe der TMS je nach Konfiguration bei circa 1,5 cm liegt (8, 9), werden nur motorkortikale Areale stimuliert, während subkortikale Areale und die weiße Substanz in der Regel nicht beeinflusst werden können. Der Vorzug der Magnetstimulation beruht zudem auch darin, dass im Gegensatz zu einer direkten elektrischen Stimulation das Anbringen zweier Elektroden zur Erzeugung eines Stromflusses nicht erforderlich ist. Schmerzhafte Reizungen durch hohe Stromdichten an den Hautstellen, an denen die Elektroden angebracht sind, bleiben somit aus (1, 6, 7, 10-12).

Erste tierexperimentelle Versuche zur Erforschung der elektrischen Reizüberleitung erfolgten bereits Ende der 1980er Jahre und ergaben, dass bei oberflächlicher elektrischer Stimulation durch einen Einzelreiz in den kortikospinalen Bahnen eine Reihe von deszendierenden Erregungswellen ausgelöst werden. Die zeitlich erste dieser Wellen lässt sich bereits bei einem nur minimal oberhalb des Schwellenwertes abgegebenen Reiz induzieren und nennt sich direkte Welle (D-Welle), da in diesem Fall eine direkte Erregung des kortikospinalen Neurons erfolgt. Mit zunehmender Reizintensität lassen sich weitere deszendierende Erregungswellen auslösen. In diesem Fall wird jedoch nicht direkt das kortikospinale Neuron erregt, sondern geschieht dies indirekt über eine synchrone transsynaptische Erregung der Pyramidenneurone. Somit werden diese der D-Welle folgenden



Wellen als indirekte Wellen (I-Wellen) bezeichnet. Die I-Wellen wiederum treten mit einem zeitlichen Abstand von ca. 1,5 ms auf und lassen sich daher chronologisch als I1-, I2-, I3- und I4-Welle unterscheiden (10, 13, 14). Unter Verwendung der Standardkonfiguration löst die TMS I-Wellen aus, so dass von einer transsynaptischen Aktivierung der Pyramidenneurone im motorischen Kortex ausgegangen wird.

Zumeist wird die TMS zu Forschungszwecken über dem primär-motorischen Kortex angewandt (10, 11). Kommt die TMS hingegen direkt an peripheren Nerven zum Einsatz, so werden jene Nervenzellen, deren Axone parallel zur Spule verlaufen am effektivsten stimuliert (12). Bei zentraler Anwendung, etwa über dem primär-motorischen Kortex, ist durch die komplexe Verflechtung der Neurone mit ihren Dendriten, Soma und Axonen eine gezielte Stimulation schwerer möglich. Trotzdem gilt prinzipiell auch bei Anwendung der TMS über kortikalen Arealen, dass Aktionspotentiale am ehesten dann ausgelöst werden, wenn das elektrische Feld von den Dendriten aus kommend in Richtung des Axons fließt (12, 15, 16).

Beeinflusst wird die Eindringtiefe und Fokalität der Stimulation auch von der verwendeten Spulenform. Gängig sind in wissenschaftlichen Untersuchungen insbesondere achtförmige, auch schmetterlingsförmige genannte Spulen (engl.: figure of eight coil) und Rundspulen. Während achtförmige Spulen eine hohe Fokalität ermöglichen, ist ihre Eindringtiefe bei gleicher Stimulationsintensität eher geringer als jene der Rundspule. Rundspulen hingegen weisen wiederum eine geringere Fokalität auf als achtförmige Spulen (9, 17, 18).

Mittels Oberflächen-Elektromyografie (EMG) kann die motorische Antwort des zum stimulierten Areal korrespondierenden Zielmuskels abgeleitet und digitalisiert werden. Bewährt haben sich als Zielmuskeln jene der distalen oberen Extremität (zum Beispiel der Musculus interosseus dorsalis I), da diese im Gegensatz zu Muskeln der unteren Extremität und des Rumpfes mit technisch geringerem Aufwand und niedrigeren Stimulationsintensitäten zu aktivieren sind (größte Repräsentation im Homunculus) (9). Neuere Anwendungen verwenden die TMS auch über anderen kortikalen Arealen, wo jedoch die Ableitung reliabler Antworten weniger gut gelingt als über dem Motorkortex. Hier entwickelt sich im Moment die Kombination aus TMS und EEG und die Messung der sogenannten TMS-induzierten evozierten Potentiale (TEP) als eine Möglichkeit, um die TMS-Effekte ohne EMG in nicht-motorischen Arealen zu quantifizieren (19).

## **1.2 Konfiguration der TMS**

Generell können mittels der TMS entweder magnetische Einzelpulse oder Mehrfachpulse (in der Regel Doppelpulse) appliziert werden.

Bei einem Einzelpuls (engl.: single-pulse-TMS) liegt zwischen den beiden Pulsen jeweils ein Zeitintervall von 4-5 Sekunden (Frequenz 0,2-0,25 Hz). Mit dieser Methode lassen sich motorisch evozierte Potentiale (siehe unten) zur Untersuchung der motorkortikalen Exzitabilität erzeugen und können motorische Reizschwellen (siehe unten) bestimmt werden.

Die Doppelpuls-TMS (engl.: paired-pulse-TMS) ist die etablierteste Mehrfachpulstechnik und dient zur Untersuchung der motorkortikalen Fazilitation und Inhibition unter Einbeziehung komplexer intrakortikaler Interneuronnetzwerke (20, 21). Hier werden jeweils zwei Pulse mit einem kurzen Zeitintervall (0,1 bis 500 ms) abgegeben, wobei die Frequenz des jeweiligen Pulses ebenfalls bei 0,2-0,25 Hz liegt. Natürlich sind auch Konfigurationen mit drei oder mehr Pulsen technisch möglich, aber für humanphysiologische Standarduntersuchungen in der Psychiatrie werden in der Regel Einzel- und Doppelpulsprotokolle verwendet.

Zudem kann die TMS als repetitive TMS (rTMS) konfiguriert werden. Dies bedeutet, dass Einzelpulse mit deutlich höherer Frequenz von 1-30 Pulsen pro Sekunde appliziert werden. Diese Konfiguration wird mittlerweile vorwiegend in der Klinik zu therapeutischen Zwecken (z.B. Behandlung von Depressionen oder Schizophrenien) angewandt und dient zur Erzeugung anhaltender inhibitorischer oder exzitatorischer Effekte von bis zu mehr als 30 minütiger Dauer (4, 22, 23). Die rTMS unterscheidet sich somit in den physiologischen Effekten von der TMS, was jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit ist.

### **1.2.1 Motorisch evozierte Potenziale**

Die Erzeugung und Interpretation motorisch evozierter Potenziale (engl. motor evoked potential, MEP) mittels TMS-Einzelpulsmessung stellt die häufigste Anwendung der TMS dar (2, 24-26). Ein MEP ist definiert als die Summenantwort eines peripheren Zielmuskels auf einen per TMS induzierten Stimulus des motorischen Kortex (25, 26).

Die Form, Amplitude und Latenz eines MEP werden durch die räumlich-zeitlichen Interaktionen während der Ausbreitung beeinflusst. Die Größe der Amplitude steht dabei prinzipiell in einer sigmoiden Beziehung zur Stimulusintensität (27).

In den klinischen Neurowissenschaften werden MEPs genutzt, um die Erregbarkeit des motorischen Kortex zu quantifizieren. Meist wird dabei nicht ein einzelnes MEP als Messgröße herangezogen, sondern die gemittelten Werte von 10-40 MEPs genutzt (2, 24-26).

Die Veränderung der MEPs im Vergleich zur Baseline durch Einsatz diverser neuroaktiver Medikamente lässt gewisse Rückschlüsse darauf zu, welche Transmittersysteme die Entstehung der MEPs beeinflussen [Übersicht bei (5)]. So wurde für Benzodiazepine, die allosterisch GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren modulieren, eine Reduktion der MEP-Amplitude nachgewiesen (28-30). Noradrenalin-

Agonisten wie Methylphenidat (31), d-Amphetamin (28) und Riboxetin (32) hingegen erhöhten die MEP-Amplitude ebenso wie 5-HT-Agonisten in Form von Sertralin und Paroxetin (33, 34).

### **1.2.2 Motorische Schwellen**

Als motorische Schwelle wird die Intensität der TMS definiert, welche notwendig ist, um bei Stimulation des motorischen Kortex mittels Einzelpulsmessung eine minimale Muskelantwort im Sinne eines sichtbaren MEPs zu erzeugen. Als minimale Muskelantwort, die per EMG ermittelt werden kann, wird zumeist eine Amplitudengröße von mindestens 50µV gewertet. Unterschieden wird dabei zwischen der Erregbarkeitsschwelle im ruhenden Muskel (engl.: resting motor threshold, RMT) und im mit 20-30% der maximalen Muskelkraft voraktivierten Muskel (engl.: active motor threshold, AMT), wobei im voraktivierten Muskel eine geringere Intensität als im ruhenden Muskel notwendig ist, um ein MEP auszulösen (35-38).

Die motorische Schwelle wird im Wesentlichen durch die hierzu stimulierten neuronalen Strukturen des zentralen Nervensystems definiert. Zu nennen sind in diesem Zusammenhang die kortiko-kortikalen Axone, deren synaptischen Verbindungen mit kortiko-spinalen Neuronen und wiederum die axonalen Anteile der kortiko-spinalen Neurone (10, 14).

Auf neurochemischer Ebene spielen einerseits spannungsabhängige Natriumkanäle bei der Regulation der axonalen Erregbarkeit eine Rolle, während glutamaterge non-N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren die schnelle exzitatorische synaptische Neurotransmission im Neokortex beeinflussen (39, 40).

Durch den Einsatz zentralnervös wirksamer Pharmaka konnten diese Annahmen im Prinzip gezeigt werden bzw. die Beteiligung anderer biochemischer Prozesse an der Entstehung der motorischen Schwelle weitestgehend ausgeschlossen werden [Übersicht bei (5)].

So wurde beobachtet, dass Natriumkanalblocker wie beispielsweise Carbamazepin, Phenytoin und Lamotrigin die motorische Schwelle in Abhängigkeit ihrer Dosis unterschiedlich stark erhöhen (28, 41-47).

Der NMDA-Rezeptor Antagonist Ketamin hingegen führte zu einer dosisabhängigen Senkung der motorischen Schwelle (48). Die medikamentöse Beeinflussung spannungsabhängiger Calciumkanäle ebenso wie die Beeinflussung GABAerger, dopaminerger, noradrenerger, serotonerger und cholinерger Neurotransmitter hatte keinen Effekt auf die motorische Schwelle (49, 50).

### **1.2.3 Doppelpulsparadigmen**

Um bestimmte erregende oder hemmende Interneuronnetzwerke im motorischen Kortex zu untersuchen, werden nicht nur Einzel-, sondern auch Doppelpulsprotokolle genutzt (5, 14). Hierzu werden zwei Pulse mit einer bestimmten Intensität innerhalb eines bestimmten Zeitintervalls (Intervall zwischen zwei Stimuli = Interstimulusintervall, ISI) appliziert, wobei zwischen einem konditionierenden Stimulus und einem Teststimulus unterschieden wird. Untersucht wird dabei der Effekt des konditionierenden Stimulus auf den Teststimulus. Abhängig von dem jeweiligen Protokoll kann der konditionierende Stimulus vor (SICI/ICF) oder nach (SICF) dem Teststimulus appliziert werden (Details des in meiner Arbeit verwendeten SICI/ICF Paradigmas siehe unten). Natürlich sind noch weitere Protokolle verfügbar, aber diese werden deutlich seltener für klinisch-neurowissenschaftliche Fragestellungen in Untersuchungen des Motorkortex verwendet. Quantifiziert werden die Effekte der Motor-Kortex TMS durch ein Oberflächen-EMG, wobei die Veränderungen der MEPs im Verhältnis Testpuls alleine zum konditionierten MEP betrachtet werden. Im Folgenden sollen die in meiner Arbeit verwendeten Doppelpulsprotokolle näher beschrieben werden.

### **1.2.4 Das SICI-/ICF-Paradigma**

Wird zunächst ein unterhalb des Schwellenwertes liegender konditionierender Stimulus abgegeben, bevor nach nur kurzem Zeitintervall ein überschwelliger Impuls folgt, so bestimmt das Interstimulusintervall (ISI) darüber, ob hierdurch ein hemmender oder erregender intrakortikaler Effekt ausgelöst wird (51, 52). Liegt das ISI im Bereich von 1-5 ms, so wird in der Regel ein inhibierender Effekt ausgelöst. Gebräuchlich ist für diese Art der Stimulation die englische Bezeichnung short-interval intracortical inhibition (SICI). Liegt die Zeitspanne des Intervalls hingegen bei 6-20 ms oder länger, so resultiert die Stimulation in einer Erregung des intrakortikalen Systems, was als intracortical facilitation (ICF) bezeichnet wird (51-53). Auf physiologischer Ebene liegen diesen Formen der intrakortikalen Stimulation verschiedene Mechanismen zu Grunde.

So wird für die Auslösung der SICI eine niedrigere Schwelle benötigt als für die ICF (51, 54). Die erregende Wirkung der ICF hingegen ist dafür stärker von der Richtung des induzierten Stroms abhängig (52, 55). Beachtet werden muss jedoch, dass diese Annahmen auf wenigen Studien mit kleinen Fallzahlen basieren.

Auch haben pharmakologische Untersuchungen an gesunden Probanden gezeigt, dass SICI und ICF durch neuroaktive Medikamente unterschiedlich beeinflusst werden können, was Rückschlüsse auf die involvierten Neurotransmittersysteme zulässt (5).

Im Falle der SICI wurde durch Gabe von GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Modulatoren eine Verstärkung der SICI beobachtet (56-61), während GABA<sub>B</sub>-Rezeptor-Agonisten und GABA-Wiederaufnahmehemmer eine Reduktion der SICI bewirkten (62, 63). Dies legt die Vermutung nahe, dass die SICI im Wesentlichen durch das GABAerge System moduliert wird. Darüber hinaus wurde eine Verstärkung der SICI durch Dopaminagonisten beobachtet (64-66), während Dopaminantagonisten den gegenteiligen Effekt bewirkten (66), so dass auch das dopaminerge System Einfluss auf die SICI zu nehmen scheint. Zudem konnte für das noradrenerge System ein inhibierender Effekt (31, 67) und für den Modulator Nikotin (68) ein disinhibierender Effekt nachgewiesen werden [Übersicht bei (5)].

Für die ICF hingegen wurde durch Gabe von GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Modulatoren (69, 70) ebenso wie für NMDA-Rezeptor-Antagonisten (71, 72) ein hemmender Effekt festgestellt. Noradrenalin-Agonisten dagegen verstärkten die ICF (28, 67, 73, 74). Insgesamt hat sich die Modellannahme durchgesetzt, dass die SICI ein am ehesten GABA-vermittelter inhibitorischer Parameter ist, während die ICF ein am ehesten glutamat-vermittelter erregender Parameter ist. Natürlich wird diese Annahme der Komplexität der beobachteten Phänomene nicht gerecht, aber vereinfacht die Betrachtung dieser beiden physiologisch verknüpften Parameter.

### **1.3 Nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren**

Sämtliche der zuvor genannten Parameter (Motorische Schwellen, MEP, SICI, ICF,) werden in der klinisch-neurowissenschaftlichen Forschung genutzt, um Veränderungen der motorkortikalen Exzitabilität im Zeitverlauf nach einer Intervention zu untersuchen. Zur Modulation der Exzitabilität kommen zu diesem Zweck verschiedene nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren zum Einsatz, die sich in den vergangenen Jahren in der Neurologie und Psychiatrie etabliert haben und an dieser Stelle zumindest kurz beschrieben werden sollen, da diese Befunde wesentlich zum Verständnis der erhöhten Variabilität sind. Zu nennen sind hier die rTMS und die transkranielle Gleichstromstimulation (engl.: transcranial direct current stimulation, tDCS).

Die rTMS wiederum kann in verschiedenen Konfigurationen angewendet werden. Hierbei unterscheidet man im Wesentlichen zwischen der Einfachpuls-rTMS und der salvenartigen rTMS, auch Theta-Burst-Stimulation (TBS) genannt.

Bei der rTMS werden TMS-Einzelpulse mit einer Frequenz von mehr als 0,5 Hz rhythmisch appliziert, wodurch sich je nach Stimulationsfrequenz inhibitorische (0,9 Hz – 1 Hz) oder facilitatorische (3 Hz – 25 Hz) langanhaltende Effekte (engl.: long-term depression, LTD/long-term potentiation, LTD) ergeben (4, 75).

Die TBS gliedert sich in eine kontinuierliche (engl.: continuous TBS, cTBS) und eine intermittierende (engl.: intermittent TBS, iTBS) Applikation. Wird dieses Verfahren kontinuierlich über 40 Sekunden

angewandt, entsteht eine langanhaltende Inhibition (=LTD) im motorischen Kortex. Bei intermittierender Applikation über 190 Sekunden hingegen wird eine Fazilitation (=LTP) beschrieben (4, 76, 77). Die Variabilität dieses Verfahrens ist jedoch sehr hoch, so dass diese Annahmen nur für eine Subgruppe der Probanden gelten (78).

Bei der tDCS wird durch Anbringen zweier Elektroden über dem zu stimulierenden Hirnareal ein elektrischer Strom erzeugt, der je nach Richtung des Stromflusses einen exzitatorischen (=anodale Stimulation) oder inhibitorischen (=kathodale Stimulation) Effekt auf die motorkortikale Erregbarkeit hat. Da diese Effekte auch nach Beendigung der Stimulation anhalten, wird der tDCS ein LTP- oder LTD-artiger Effekt auf die neuronale Plastizität zugesprochen (79-83).

#### **1.4 Motorkortikale Charakteristika psychiatrisch und neurologisch erkrankter Individuen**

Wie im bisherigen Text dargestellt, lassen sich mittels TMS durch Bestimmung der verschiedenen Parameter (Motorische Schwellen, MEP, SICI, ICF) Veränderungen der motorkortikalen Exzitabilität erheben. Diese Methode kann weiterhin genutzt werden, um physiologische Unterschiede zwischen gesunden Probanden und Menschen mit psychiatrischen oder neurologischen Erkrankungen vergleichend zu untersuchen, um Rückschlüsse auf dysfunktionale Mechanismen auf biochemischer Ebene zu gewinnen.

Insbesondere derartige Vergleiche zwischen gesunden und erkrankten Probanden wurden in der Vergangenheit vielfach durchgeführt, so dass zunächst basierend auf einer systematischen Übersichtsarbeit von mir (84) diese Befunde zusammengefasst werden. Dies geschieht im Kontext der hier vorlegten Arbeit zum Thema der inter- und intraindividuellen Variabilität der TMS-Effekte, da die Variabilität die Validität der Methode für Gruppenvergleiche oder Verlaufsstudien (z.B. Veränderung der Effekte über eine Therapie, Vergleich von Patientengruppen zu verschiedenen Erkrankungsstadien) kritisch beeinflusst.

##### **1.4.1 Patienten mit affektiver Störung**

Bei Patienten mit affektiver Störung sind bisher nur wenige konsistente Befunde motorkortikaler Erregung oder Inhibition bekannt. Bei Patienten mit unipolarer oder bipolarer Depression stellten Bajbouj et al. eine verkürzte SICI als Zeichen einer motorkortikalen Disinhibition fest (85). Bei therapierefraktären Patienten mit depressiver Störung wurde eine reduzierte SICI und verstärkte RMT festgestellt, was als Hinweis auf eine reduzierte Erregbarkeit im frontalen Kortex gedeutet wurde (86). Darüber hinaus konnte bei Betrachtung der beiden Hemisphären nachgewiesen werden, dass bei Patienten mit depressiver Störung im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden die RMT der

linken Hemisphäre höher als die der rechten Hemisphäre war, was für eine geringe Erregbarkeitsbereitschaft der linken Hemisphäre spricht (87). Bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung konnte bisher in einer Arbeit eine motorkortikale Übererregbarkeit anhand einer reduzierten SICl nachgewiesen werden (88). Zudem wurden bei Patienten mit manischer Episode im Vergleich zu remittierten Patienten höhere motorische Schwellen nachgewiesen und konnte bei manischen Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden eine erniedrigte SICl, jedoch höhere long-interval intracortical inhibition (LICl) festgestellt werden (89).

Festzuhalten ist somit, dass diese insgesamt geringe und teils unterschiedliche Studienlage bei Patienten mit depressiver Störung oder bipolarer Erkrankung nur bedingt allgemeingültige Rückschlüsse zulässt.

#### **1.4.2 Patienten mit einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis**

Als weitgehend konsistente Erscheinung tritt bei Patienten mit schizophrener Erkrankung eine reduzierte SICl auf, die eine motorkortikale Disinhibition widerspiegelt (90-95). Diese Feststellung unterstützt die Theorie einer gestörten GABAergen Signalübertragung bei diesem Krankheitsbild (96-98).

Bei Betrachtung der short-interval intracortical facilitation (SICF) zwischen Erkrankten und gesunden Kontrollprobanden wurden Unterschiede in Form einer verstärkten SICF bei Erkrankten nachgewiesen (99). Auch wurde eine erhöhte ICF bei erkrankten Probanden bestätigt, wobei anzumerken ist, dass diese Probanden zudem einen Cannabisabusus betrieben (100). Eine Untersuchung der Inhibition bei langen ISI (long-interval cortical inhibition, LICl) zwischen Patienten mit Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis, Patienten mit Zwangsstörung, jeweils deren Verwandten ersten Grades und gesunden Probanden ergab, dass die LICl bei Patienten mit Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis gemessen im dorsolateralen präfrontalen Cortex signifikant niedriger war als in den anderen Gruppen (101).

Weitere untersuchte Parameter wie beispielsweise die RMT fallen je nach Studie jedoch sehr unterschiedlich aus, was zum einen auf die unterschiedlich stark ausgeprägte Schwere der Erkrankung zurückzuführen ist und zum anderen mit der verabreichten Menge zentralnervös wirksamer Psychopharmaka zusammenhängen dürfte [Übersicht bei (84)].

#### **1.4.3 Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom, Zwangsstörung oder Tourette-Syndrom**

Bedingt durch das frühe Alter bei Erstmanifestation des Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndroms (ADHS) wurde sich in den meisten zu diesem Krankheitsbild vorliegenden Studien mit Patienten im Kindes- und Jugendalter befasst, während nur wenige Daten zu erwachsenen Patienten mit dieser Erkrankung vorliegen.

Als konsistenteste Erscheinung tritt bei Kindern mit ADHS im Vergleich zu gesunden Probanden eine reduzierte SICl auf (102-105). Dabei scheint der Schweregrad der Erkrankung mit einer zunehmend stärker reduzierten SICl zu korrelieren (104). Unterschiede zwischen Erkrankten und Gesunden bezüglich der RMT und ICF hingegen werden nur in einer geringen Anzahl an Studien beschrieben und sind somit weniger aussagekräftig (106-108).

Untersuchungen der motorkortikalen Erregbarkeit bei erwachsenen Patienten mit ADHS fallen sehr heterogen aus. Während Hoepfner et al. hier keine Unterschiede der SICl zwischen 21 erwachsenen ADHS-Patienten und gesunden Probanden feststellten, was die Annahme einer normalisierten motorkortikalen Erregbarkeit im Erwachsenenalter bekräftigt (109), stellten andere Forscher hingegen in ihren Untersuchungen ähnlich wie bei minderjährigen Patienten eine ebenfalls reduzierte SICl fest, was wiederum zu der Annahme einer auch im Erwachsenenalter weiterhin gestörten motorkortikalen Inhibition führt (110-112).

Auch bei Patienten mit einer Zwangsstörung konnte eine verringerte motorkortikale Hemmung nachgewiesen werden. Zwar ist die Studienlage zu Zwangsstörungen insgesamt eher gering, doch scheinen sowohl eine reduzierte SICl und RMT als auch eine gesteigerte ICF wahrscheinlich zu sein (113-116). Gestützt wird diese These auch durch die Anwendung einer inhibitorisch wirkenden rTMS über dem präfrontalen Kortex therapieresistenter Patienten mit Zwangsstörung, wodurch eine Normalisierung der zuvor reduzierten RMT und SICl erzielt werden konnte (117-119).

Als beständigste Beobachtung bei Patienten mit Tourette-Syndrom fiel eine reduzierte SICl als Zeichen einer gestörten motorkortikalen Inhibition auf (120-127). Zudem besteht ähnlich wie bei der ADHS-Störung auch hier eine Korrelation zwischen Schweregrad der Erkrankung in Form motorischer Tics und Hyperaktivität und einer Reduktion der SICl (122, 124). Zudem wurde erkannt, dass Tourette-Patienten mit komorbider ADHS neben einer reduzierten SICl als Zeichen einer gestörten motorkortikalen Inhibition auch eine gesteigerte ICF aufweisen (121). Die Datenlage zur Unterscheidung zwischen jungen Patienten mit Tourette-Syndrom und Erkrankten im Erwachsenenalter ist nicht eindeutig. Während in früheren Studien anhand der RMT eine Normalisierung der im Kindesalter erhöhten Werte festgestellt werden konnte (126, 127), wurde in einer Studie eine weiterhin erhöhte RMT bei erkrankten Erwachsenen beobachtet (128).



Somit lässt sich festhalten, dass sowohl bei Patienten mit ADHS, Zwangsstörung als auch Tourette-Syndrom eine reduzierte SICI die konsistenteste Beobachtung einer gestörten motorkortikalen Hemmung ist. Weitere Parameter wie die RMT und ICF hingegen lassen sich nur vereinzelt nachweisen und sind inkonsistenter.

#### **1.4.4 Patienten mit Abhängigkeitserkrankungen**

Aufgrund der unterschiedlichen Wirkungsmechanismen der verschiedenen Substanzen sind auch die Effekte auf die motorkortikale Erregbarkeit erwartungsgemäß sehr heterogen.

Die meisten Studien lassen sich zur Erkrankung der Alkoholabhängigkeit finden (129-132). Bereits in einer frühen Arbeit konnten Ziemann et al. hier bei gesunden Probanden nach einmaliger Einnahme von Ethanol eine verlängerte SICI und reduzierte ICF als Hinweis auf eine verstärkte motorkortikale Hemmung nachweisen (133). Dies spricht nach Ansicht der Autoren für eine GABAerge Funktion des Ethanols.

Patienten mit Cannabis-Abhängigkeit zeigten im Vergleich zu gesunden Probanden eine reduzierte SICI, während andere Parameter unbeeinflusst blieben. Interessanterweise scheint dabei die Menge des konsumierten Cannabis keinen Einfluss auf die SICI auszuüben. Die Ergebnisse wurden in diesem Fall als Hinweis auf eine veränderte GABAerge Neurotransmission diskutiert (134, 135).

Bei Untersuchung der motorkortikalen Erregbarkeit bei Patienten mit Kokainabhängigkeit konnten eine verstärkte RMT und ICF nachgewiesen werden (136-139).

Bei tabakabhängigen Patienten wurde eine reduzierte motorkortikale Erregbarkeit in Form verringerter RMT- und ICF-Werte festgestellt (68, 140). Darüber hinaus wurde bei therapeutischem Einsatz von Nikotin bei Patienten mit Tourette-Syndrom eine verstärkte SICI nachgewiesen, während Effekte auf die ICF nicht zu beobachten waren (123).

#### **1.4.5 Motorkortikale Erregbarkeit in psychiatrischen Stichproben**

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich keine eindeutig krankheitsspezifischen Veränderungen der motorkortikalen Erregbarkeit bei Patienten mit psychiatrischer Erkrankung finden lassen (84). Vielmehr ist krankheitsübergreifend eine gestörte Disinhibition des motorischen Kortex nachweisbar. Lediglich Abhängigkeitserkrankungen entsprechen diesem Muster einer gestörten Inhibition nicht, was sich durch die verschiedenen Wirkmechanismen der Substanzen jedoch plausibel erklären lässt.

Bei Betrachtung der Studienergebnisse muss zudem berücksichtigt werden, dass bisher erst wenig über die Stabilität der via TMS ermittelten Messergebnisse am motorischen Kortex bekannt ist. Es

kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass bei Annahme einer eher hohen interindividuellen Variabilität gesunder als auch erkrankter Probanden die Aussagekraft der Messergebnisse hierdurch limitiert ist. Genauere Erkenntnisse über die interindividuelle Variabilität wären somit sehr hilfreich, um bei Gruppenvergleichen mögliche Messunterschiede besser deuten zu können.

Ähnlich verhält es sich mit der intraindividuellen Variabilität, die Auskunft über den Krankheitsverlauf eines Probanden geben kann. Geht man auch hier von einer eher hohen intraindividuellen Variabilität aus, so lässt sich in Frage stellen, ob die erhobenen Messergebnisse sinnvoll sind, um den Krankheitsverlauf zuverlässig verfolgen zu können.

### **1.5 Die inter- und intraindividuelle Variabilität der motorkortikalen Erregbarkeit**

Um Veränderungen der motorkortikalen Exzitabilität und darüber hinaus lang anhaltende Effekte auf die neuronale Plastizität (sogenannte Nacheffekte) durch nicht-invasive Stimulationsverfahren (1, 4, 75, 77, 79-83, 141, 142) feststellen zu können, dienen TMS-Messungen mittels zuvor beschriebener Parameter. Bei erkrankten Probanden mit psychiatrischen oder neurologischen Erkrankungen werden zudem häufig Vergleiche mit gesunden Kontrollprobanden als Bezugsgröße genutzt, um eine Störung der motorkortikalen Exzitabilität nachzuweisen. Eine große Herausforderung besteht jedoch darin, dass sowohl bei gesunden Probanden als auch bei erkrankten Personen eine relevante intra- als auch interindividuelle Variabilität zu bestehen scheint. Dies erschwert die Interpretation sämtlicher per nicht-invasiver Hirnstimulation (engl.: non-invasive brain stimulation, NIBS) induzierten Veränderungen der motorkortikalen Exzitabilität.

Unter der interindividuellen Variabilität wird in diesem Zusammenhang das teils sehr unterschiedliche Ansprechen verschiedener Probanden auf NIBSs verstanden. So kann dieselbe exzitatorische Stimulation durch eine NIBS bei verschiedenen Probanden eine nur geringe oder aber auch große Verstärkung der motorkortikalen Exzitabilität induzieren, in einigen Fällen jedoch auch einen gegenteiligen Effekt, nämlich eine motorkortikale Hemmung bewirken (143). Umgekehrt gilt dies ebenso für eine inhibierende Stimulation, die nicht zwangsläufig zu einer motorkortikalen Hemmung, sondern durchaus auch motorkortikalen Erregung führen kann (143).

Somit stellt sich die Frage, inwiefern über die Zeit ermittelte Werte bei Gruppenvergleichen zwischen gesunden und erkrankten Probanden als aussagekräftig eingestuft werden können.

Die intraindividuelle Variabilität beschreibt bezogen auf Fragestellungen und Messparameter auf dem Gebiet der Hirnstimulation die unterschiedlichen Antwortmöglichkeiten desselben Probanden zu unterschiedlichen Messzeitpunkten. Hier wäre vorstellbar, dass Probanden beispielsweise anfangs auf eine erregende Hirnstimulation mit der erwarteten verstärkten motorkortikalen Erregung reagieren, ein weiteres Mal jedoch deutlich geringer respondieren oder gar mit einem inhibitorischen

Effekt reagieren. Dieses Phänomen stellt infrage, ob exzitatorische und inhibitorische Parameter den Krankheitsverlauf eines Probanden zuverlässig widerspiegeln können.

## **1.6 Beeinflussung der inter- und intraindividuellen Variabilität der motorkortikalen Erregbarkeit**

Als Ursache für die große intra- und interindividuelle Variabilität werden verschiedene Faktoren diskutiert, die bereits in größeren Übersichtsarbeiten zusammengefasst wurden (143, 144) und sich nach intrinsischen und extrinsischen Faktoren unterscheiden lassen.

Als intrinsische Faktoren werden jene bezeichnet, die sich nicht modifizieren lassen und somit nur durch gezielte Selektion der Probanden in der Studienplanung ausgeschlossen werden könnten.

Zu erwähnen sind in diesem Zusammenhang genetische Dispositionen der Probanden, wobei diese Effekte bisher nur auf der Ebene von Einzelnukleotid-Polymorphismen untersucht worden sind (145-147).

Ein weiterer Faktor, der die Variabilität der neuronalen Plastizität beeinflussen kann, sind anatomische Gegebenheiten der Probanden. Diesbezüglich wurden sowohl die Höhe des Schädelknochens, die Tiefe der Gyri, die Dichte des Liquors als auch der absolute Abstand der Stimulationsquelle zum Gehirn als einflussreiche Variablen identifiziert (148).

Auch hat das Alter der zu stimulierenden Probanden offenbar einen Einfluss auf die Messergebnisse. Mittels TMS als auch bildgebender Verfahren (funktionelle Magnetresonanztomographie) konnte gezeigt werden, dass junge Probanden (19-31 Jahre) stabilere Ergebnisse bei Messwiederholungen aufwiesen als ältere Probanden (64-76 Jahre) (149). Zudem konnte in einer beträchtlichen Anzahl an Studien eine im Alter reduzierte Fähigkeit zur Modulation der neuronalen Plastizität nachgewiesen werden (150-154). Diese Befunde basieren jedoch auf kleinen Studien von geringer Fallzahl.

Bei Betrachtung geschlechtsspezifischer Unterschiede wurde festgestellt, dass Probandinnen offenbar verstärkt auf eine kathodale tDCS über dem motorischen Kortex ansprechen und langanhaltendere Effekte in Form einer LTD präsentierten, während keine langanhaltenden Effekte in Form einer LTP zwischen männlichen und weiblichen Studienteilnehmern bei der anodalen tDCS nachweisbar waren (155).

Genannt werden muss in diesem Zusammenhang noch, dass auch der Menstruationszyklus und hiermit verbundene hormonelle Schwankungen innerhalb der Gruppe der Frauen zu einem heterogenen Ansprechverhalten auf die verschiedenen Hirnstimulationsverfahren führen können (156-159). Auch hierzu liegen erste Studien vor, die je nach Phase des Menstruationszyklus eine unterschiedlich ausgeprägte Beeinflussung der neuronalen Plastizität durch Stimulationsverfahren nachweisen. So wurde bei Anwendung der rTMS am ersten Tag des Menstruationszyklus und somit

niedrigem Östrogenspiegel ein geringerer LTP-Effekt nachgewiesen als bei Anwendung desselben Verfahrens am 14. Tag des Menstruationszyklus und somit hohem Östrogenspiegel (160).

Neben hormonellen Einflüssen, die als extrinsischer Faktor zu werten sind, ist eine Reihe weiterer extrinsischer Faktoren bekannt, welche die Variabilität beeinflussen können.

So unterliegt die Fähigkeit zur Modulation der neuronalen Plastizität tageszeitabhängigen Schwankungen. Diesbezüglich fiel eine verstärkte LTP in den Nachmittagsstunden im Gegensatz zu Stimulationen in den Morgenstunden auf (161), wobei eine Interferenz mit dem Cortisolspiegel zu bestehen scheint, der einer zirkadianen Rhythmik unterliegt (162, 163).

Auch wurde eine regelmäßige körperliche Aktivität als Einflussfaktor auf die Plastizität untersucht (164), wobei bei Probanden mit regelmäßiger Bewegung eine verstärkte LTP festgestellt wurde. Es wird angenommen, dass sich dieses Phänomen durch einen erhöhten Blutfluss (165), eine vermehrte Angiogenese (166) als auch verstärkte Ausbildung neurotroper Faktoren (167) erklären lässt.

Zudem wurde bereits untersucht, inwiefern die Aufmerksamkeit der Probanden auf die Stimulation bzw. Ablenkung durch kognitive Testungen die Plastizität verändern können. Sowohl bei Stimulation mittels gepaarter assoziativer Stimulation (engl.: paired associative stimulation, PAS) (168), rTMS (169, 170) als auch tDCS (171) konnte jeweils beobachtet werden, dass die neuronale Plastizität bei Konzentration auf die Stimulation signifikant stärker zu beeinflussen war, als bei Ablenkung durch Aufmerksamkeits-Testungen während der Stimulation.

Des Weiteren kann eine willkürliche Voraktivierung des zu stimulierenden Kortexareals, etwa durch bewusstes Anspannen des Zielmuskels bereits vor Stimulation des motorischen Kortex, die Messergebnisse beeinflussen. Bei Anwendung einer PAS-Stimulation führte dieses Verhalten der Probanden zu einem geringeren Ansprechen auf eine motorkortikal erregende Konfiguration der PAS und umgekehrt zu einem verstärkten Ansprechen bei motorkortikal hemmender PAS-Konfiguration (172) und waren diese Ergebnisse in weiteren Studien reproduzierbar (173, 174). Auch bei Verwendung der TBS und tDCS als Stimulationsmethode konnten Beeinflussungen der neuronalen Plastizität durch Voraktivierung der Zielmuskeln belegt werden (175-177).

Neben den hier genannten Faktoren ist zudem eine Beeinflussung der neuronalen Plastizität durch neuroaktive Pharmaka ebenso wie durch Einnahme von Alkohol, Nikotin, Koffein und illegalen Stimulantien bekannt. Hier sei auf die entsprechende Literatur verwiesen (5, 68, 144, 178-182).

Während alle voran genannten extrinsischen und intrinsischen Faktoren ermittelt wurden, indem durch verschiedene NIBS-Verfahren Auswirkungen auf die neuronale Plastizität beobachtet wurden, wurde durch Einzelpuls-TMS-Messungen die Händigkeit der Probanden anhand von Veränderungen der motorkortikalen Erregbarkeit untersucht (183). So konnte bereits ermittelt werden, dass bei bimanueller motorischer Tätigkeit Rechtshänder eine deutlich größere interhemisphärische als auch intrahemisphärische Asymmetrie als Linkshänder aufwiesen. Auch waren stärkere inhibitorische

Prozesse der motorkortikalen Erregbarkeit bei Rechtshändern zu beobachten, die zudem deutlicher durch die dominante, linke Hemisphäre gesteuert wurden im Gegensatz zu Linkshändern, bei denen beide Hemisphären einen gleich großen Einfluss auf die Motorik auszuüben schienen.

Zusammenfassend lässt sich somit feststellen, dass eine Vielzahl an Faktoren die per NIBS induzierte intra- als auch interindividuelle Variabilität der neuronalen Plastizität beeinflussen kann. Neben gut modifizierbaren Variablen wie der Einnahme neuroaktiver Substanzen und Stimulantien, tageszeitlichen Schwankungen, körperlicher Betätigung und willkürlicher Muskelaktivierung betrifft dies auch anatomische und physiologische Gegebenheiten, ebenso wie das Alter, Geschlecht und genetische Dispositionen.

### **1.7 Studienlage zur inter- und intraindividuellen Variabilität der motorkortikalen Erregbarkeit**

Bisher ist nur wenig über die inter- und intraindividuelle Variabilität der Exzitabilität und Plastizität nach Stimulation des Motorkortex bekannt, doch rückte diese Fragestellung innerhalb der letzten fünf Jahre zunehmend in den wissenschaftlichen Fokus. Insbesondere Studien zur neuronalen Plastizität des stimulierten Motorkortex, induziert durch die verschiedensten Stimulationsarten, behandelten das Phänomen einer unklaren inter- und intraindividuellen Stabilität.

So konnte bei Verwendung der tDCS anhand von 53 gesunden Probanden nachgewiesen werden, dass diese auf eine anodale Stimulation signifikant mit der erwarteten LTP-artigen Plastizität reagierten, während bei kathodaler Stimulation keine signifikante LTD-artige Plastizität nachgewiesen werden konnte. Zudem fiel auf, dass nur 52,8% der Probanden sowohl auf die hemmende als auch erregende tDCS ansprachen, während die übrigen 47,2% nicht nur bei der anodalen tDCS sondern auch der kathodalen tDCS jeweils einen fazilitatorischen Effekt präsentierten (184).

In einer weiteren Untersuchung der Variabilität mittels tDCS kamen Lopez et al. zu dem Ergebnis, dass bei 45 gesunden Probanden nach anodaler Stimulation mittels tDCS in zwei zeitlich getrennten Sitzungen bei 64 bzw. 66% der Probanden innerhalb der ersten 30 Minuten nach Stimulation der erwartete exzitatorische Effekt durch Messung der MEPs nachgewiesen werden konnte. Innerhalb eines Zeitintervalls von 60 Minuten nach Stimulation hingegen war dies nicht möglich. Unbeständig waren auch die Nachweise einer Exzitation durch Messung der SICI, welche zwar fünf Minuten nach der Stimulation nachweisbar war, jedoch nicht mehr 45 Minuten später einen signifikanten Anstieg der motorkortikalen Erregung anzeigte (185).

Auch Strube et al. konnten bei Anwendung der anodalen tDCS bei 59 gesunden Probanden in 61% der Fälle eine mindestens 40 Minuten andauernde gesteigerte motorkortikale Exzitabilität als

Zeichen einer veränderten Plastizität nachweisen, während die kathodale tDCS zu keinen signifikanten Effekten nach 40 Minuten führte (53% response:47% non-response) (186).

Die Effekte der rTMS und TBS auf die motorkortikale Erregbarkeit wurden 2015 in einer Übersichtsarbeit zusammengefasst, wobei lediglich 29 Studien, die Rückschlüsse auf die inter- und intraindividuelle Variabilität zuließen, identifiziert werden konnten. Aufgeteilt nach den verschiedenen Messparametern konnte für die RMT in 10 von 17 Studien keine signifikante Änderung nach Behandlung mittels rTMS und TBS nachgewiesen werden, unabhängig von der genauen Konfiguration der Geräte und Heterogenität des Probandenkollektivs mit einerseits gesunden, andererseits jedoch auch psychiatrisch oder neurologisch erkrankten Teilnehmern. Ähnlich heterogen fielen die Ergebnisse bezüglich der MEPs aus, wobei in diesem Fall bei drei von sechs untersuchten Studien ein Effekt auf die Erregbarkeit festzustellen war (187).

Ein Vergleich zwischen der anodalen tDCS, der intermittierenden TBS und der PAS führte ebenfalls zu wenig eindeutigen Ergebnissen bezüglich einer Änderung der motorkortikalen Erregbarkeit, die mittels der TMS-Parameter RMT und SICI nachgewiesen werden sollte. So reagierten lediglich 39, 43 bzw. 45% der Probanden mit dem zu erwartenden Effekt nach Stimulation mittels PAS, anodaler tDCS bzw. TBS (188).

Bei genauerer Betrachtung der TBS fiel 2013 bei 52 gesunden Probanden ebenfalls eine hohe Variabilität in den Messergebnissen sowohl nach iTBS als auch cTBS auf. Erstmals konnte in diesem Fall gezeigt werden, dass die Variabilität in etwa 50% der Fälle offensichtlich auch von den Interneuronnetzwerken abhängig ist, die hierbei per TMS stimuliert werden (189).

In den voran genannten Studien wird der langanhaltende Effekt der verschiedenen nicht-invasiven Hirnstimulationen auf die motorkortikale Erregbarkeit untersucht. Diese Studien beziehen sich somit auf Veränderungen der Plastizität. Im Unterschied hierzu ist die Datenlage zur inter- und intraindividuellen Variabilität bezogen auf kurzfristig einsetzende Veränderungen der motorkortikalen Exzitabilität nochmals geringer. In Anbetracht der sich zunehmend verbreiternden Anwendung nicht-invasiver Hirnstimulationsverfahren sowohl in der Forschung als auch in der Klinik wäre dieses Wissen über die Variabilität der motorkortikalen Exzitabilität jedoch von großem Interesse, um überprüfen zu können, ob sich lang anhaltende Veränderungen der Plastizität auch in der motorkortikalen Exzitabilität wiederfinden lassen. Erst durch dieses Wissen könnten künftig zudem die Ergebnisse von Vergleichsstudien zwischen gesunden und erkrankten Probanden genauer interpretiert werden und wäre es möglich, einzelne TMS-Parameter als möglichst zuverlässige Verlaufsmarker einer neurologischen oder psychiatrischen Erkrankung zu identifizieren.

Bisher lassen sich im Wesentlichen nur vier Studien finden, die sich mit der inter- und intraindividuellen Variabilität der motorkortikalen Exzitabilität beschäftigten.

In einer Studie von Wassermann wurde die interindividuelle Variabilität bei 53 getesteten Probanden anhand der SICI und ICF dargestellt (190). Die SICI wurde in diesem Fall mit Interstimulusintervallen von 3 und 4 ms gemessen, während für die ICF 10 und 15 ms Intervalle benutzt wurden. Große Unterschiede im Variations-Koeffizient wurden in dieser Studie für die SICI nachgewiesen (79,3% bei 3 ms Interstimulusintervall, 53,2% bei 4 ms Interstimulusintervall), während interindividuelle Unterschiede bei der ICF geringer ausfielen (29,9% bei 10 ms Interstimulusintervall und 39,1% bei 15 ms Interstimulusintervall). Insbesondere bei einem Interstimulusintervall von 3 ms ist die Variabilität derart hoch, dass Aussagen über die motorkortikale Inhibition bei Gruppenvergleichen laut Wassermann womöglich wenig valide sind. Zudem zeigten einige Probanden nicht nur bei der motorkortikal aktivierenden ICF sondern auch der inhibitorischen SICI jeweils eine Fazilitation, während andere Probanden auf beide Stimulationsformen mit einer Hemmung reagierten. Auch konnte die unterschiedliche motorkortikale Erregbarkeit der Probanden nicht in Bezug zum Geschlecht und Alter gesetzt werden.

Eine weitere Studie von Orth et al. untersuchte die intra- und interindividuelle Variabilität 2003 anhand einer kleineren Kohorte von 14 Probanden (191). Die ICF wurde in diesem Fall mit einem Interstimulusintervall von 15 ms gemessen, für die SICI wurde ein Interstimulusintervall von 2 ms verwendet. Ähnlich wie bei Wassermann 2002 stellte sich dabei heraus, dass interindividuell größere Unterschiede in der SICI (Variationskoeffizient 74,7%) als in der ICF (Variationskoeffizient 59,8%) bestanden. Darüber hinaus konnte nach einer zweiten Messung der SICI (Variationskoeffizient 31%) und der ICF (Variationskoeffizient 20%) auch intraindividuell eine große Variabilität beschrieben werden.

2014 folgte eine Studie von Du et al., die sich anhand 23 gesunder Probanden mit der Frage der inter- und intraindividuellen Variabilität motorkortikaler Erregbarkeit befassten. Anders als in voran genannten Studien wählten die Autoren 14 verschiedene ISIs von 1 bis 500 ms, um differenzierter betrachten zu können, in welchen Intervallen genau eine Hemmung (SICI) und wann eine Fazilitation (ICF) vorliegt. Es folgten zwei Messungen aller Probanden im Abstand von drei Wochen. Letztlich konnte für ISIs von 1 ms und 3 ms eine starke motorkortikale Hemmung und für ISIs von 12 ms, 15 ms, 18 ms und 21 ms eine ausgeprägte Fazilitation festgestellt werden, die in der jeweils zweiten Messung reproduziert werden konnte, so dass hier von einer starken Reliabilität ausgegangen werden kann (ICC für 1 ms: 0,81, 3 ms: 0,70, 12 ms – 21 ms: 0,71 - 0,85). Dazwischenliegende ISIs von 6 ms und 9 ms sowie größere ISIs von  $\geq 30$  ms – 500 ms hingegen ergaben keine eindeutige Hemmung oder Fazilitation und zeigten bei den Probanden zwischen den beiden Messungen stärkere Unterschiede (ICC jeweils unter 0,60). Ein Vergleich zwischen dem Geschlecht der Probanden ergab keine wesentlichen Unterschiede (192).

Neben diesen drei Studien aus den Jahren 2002, 2003 und 2014 befasste sich zuletzt auch eine Studie aus dem Jahr 2016 von Hermesen et al. mit der Betrachtung der interindividuellen Variabilität verschiedener TMS Parameter (193). In dieser Studie wurden insgesamt 93 Probanden auf die Parameter MEP, RMT, ICF und SICI sowie die sogenannte kortikale Innervationsstille (engl.: cortical silent period, CSP) hin untersucht. Da eine Beeinflussung der Messergebnisse unter anderem durch das Alter und die Händigkeit der Probanden sowie den Tageszeitpunkt der Stimulation vorbeschrieben ist (149, 161, 183, 194-196), wurden ausschließlich junge, rechtshändige Probanden ausgewählt und fanden die Messungen jeweils nur vormittags in einem bestimmten Zeitraum statt. Eine hormonelle Beeinflussung bei weiblichen Probanden durch den Menstruationszyklus wurde versucht auszuschließen, indem Probandinnen nur während der follikulären Phase untersucht wurden (156-159). Um den Einfluss auf die kortikale Erregbarkeit durch Koffein und Nikotin möglichst zu unterbinden (68, 178-182), wurde zudem eine Abstinenz dieser Substanzen von 12 Stunden vor Stimulation eingefordert, wobei hier ein Entzug mit den entsprechenden Folgeeffekten (68) in Kauf genommen worden ist. Als ISI wurde für die SICI ein Intervall von 3 ms gewählt, die ICF wurde mit einem Intervall von 10 ms gemessen. Es fanden jeweils zwei Messungen mit einem Abstand von mindestens 14 und maximal 173 Tagen und durchschnittlich 34 Tagen statt.

Für die Parameter MEP, RMT und CSP konnte jeweils eine signifikante Korrelation zwischen den beiden Messungen festgestellt werden (MEP:  $r = 0,880$ , RMT:  $r = 0,826$ , CSP:  $r = 0,466$ ), was interessanterweise jedoch nicht für die per Doppelpuls-TMS erhobenen Parameter SICI und ICF gelang. Während für die SICI zumindest eine moderate Korrelation von  $r = 0,383$  feststellbar war, fiel das Ergebnis der ICF mit einer Korrelation von  $r = -0,159$  noch geringer aus, so dass für diesen Parameter keine Beständigkeit zwischen den beiden Messungen besteht.

Prinzipiell stimmen die genannten Studien von Wassermann, Orth und Hermesen somit bezüglich einer generell geringen Korrelation von SICI und ICF überein. Während Orth und Wassermann beim Vergleich zwischen den Parametern SICI und ICF jedoch eine nochmals geringere Korrelation bei der SICI beobachteten, stellte Hermesen hingegen eine geringere Korrelation bei der ICF fest.

Bei Unterscheidung nach dem Geschlecht der Probanden (36 weibliche und 57 männliche Teilnehmer) konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Korrelation der einzelnen Messparameter zwischen den beiden Messzeitpunkten festgestellt werden.

Zu berücksichtigen bei den erwähnten Studien ist jedoch, dass bei drei der vier Studien die SICI und ICF jeweils nur mit einem einzigen ISI gemessen wurden. Dabei ist bekannt, dass sowohl die SICI als auch die ICF je nach gewähltem ISI unterschiedliche Effekte haben können (51, 197, 198). Die Stimulation mit nur einem ISI limitiert somit die Aussagekraft bezüglich der Inter- und Intraindividualität in den voran genannten Studien.



Somit lässt sich feststellen, dass die Datenlage zur inter- und intraindividuellen Variabilität der motorkortikalen Erregbarkeit bisher gering ist. Noch dazu wurde in den oben genannten Studien zumeist eine relativ geringe Anzahl an Probanden untersucht.

## **1.8 Zielsetzung der Arbeit**

Vor dem Hintergrund einer bisher nur geringen Datenlage zur intra- und interindividuellen Variabilität der durch TMS gemessenen motorkortikalen Erregbarkeit, hatte die Arbeit folgende Ziele:

- Untersuchung der inter- und intraindividuellen Variabilität von TMS Einzelpulsmessungen (RMT, S1mV) in dem größten bisher verfügbaren Probandenkollektiv
- Untersuchung der inter- und intraindividuellen Variabilität von TMS Doppelpulsmessungen (SICI, ICF mit verschiedenen ISIs) in dem größten bisher verfügbaren Probandenkollektiv

Es wurden folgende Hypothesen formuliert:

- Es besteht eine relevante interindividuelle Variabilität der o.g. Messparameter und diese ist bei Doppelpulsparadigmen größer ausgeprägt als bei Einzelpulsparadigmen.
- Es besteht eine relevante intraindividuelle Variabilität der o.g. Messparameter und diese ist bei Doppelpulsparadigmen größer ausgeprägt als bei Einzelpulsparadigmen.
- Mittels Clusteranalysen lassen sich innerhalb des Probandenkollektivs Subgruppen identifizieren, die die o.g. Variabilität in Teilen aufklären können.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Probandenkollektiv**

Es wurden für diese Arbeit insgesamt 135 gesunde Probanden jeweils zweimal untersucht. Die Stichprobe war im Durchschnitt 26,44 Jahre alt ( $\pm 6,27$ ) und bestand aus 73 Frauen und 62 Männern. Weitere demographische Daten sind der Tabelle 1 zu entnehmen. Bei einem Probanden waren die Werte des Testpulses (MEP-Amplitude) und der Doppelpulsparameter nicht auswertbar, so dass dieser Proband für die jeweiligen Analysen ausgeschlossen und nicht in die Clusteranalysen einbezogen worden ist. 29 Datensätze wurden bereits im Kontext einer anderen Fragestellung mit mir als Koautor publiziert (199).

### **2.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Vor Einschluss in die Studie wurden die Probanden im Rahmen eines Interviews zu Ein- und Ausschlusskriterien befragt. Insbesondere wurde sichergestellt, dass keiner der Probanden unter einer psychiatrischen oder neurologischen/internistischen Erkrankung litt und kein Proband neuroaktive Pharmaka oder illegale Drogen einnahm. Auch wurde abgeklärt, dass keiner der Probanden vor Testung unter einem Schlafdefizit litt, nicht nur, um das Risiko eines epileptischen Anfalls zu minimieren, sondern auch, um daraus resultierende Einflüsse auf die motorkortikale Erregbarkeit ausschließen zu können. Ebenfalls aus Sicherheitsgründen wurde abgeklärt, dass keiner der Probanden intrazerebrale metallische Implantate oder einen Herzschrittmacher trug.

Folgende Ausschlusskriterien wurden erhoben:

#### Allgemeine Ausschlusskriterien:

- Einwilligungsunfähigkeit
- Tragen eines Herzschrittmachers
- Intrazerebrale Metallimplantate
- Gesetzliche Betreuung
- Schwangerschaft/Stillzeit

#### Spezielle Ausschlusskriterien:

- Alter < 18 Jahre
- Hinweise auf epileptische Anfälle in der Anamnese

- Vorliegen einer gravierenden internistischen oder neurologischen Vorerkrankung
- Aktuelle psychiatrische Erkrankung
- Aktuelle Drogen- oder Alkoholabhängigkeit
- Aktuelle Einnahme zentralnervöser Medikation

### **2.3 Aufklärung der Probanden**

Die Probanden wurden über den Ablauf der Untersuchungen, den wissenschaftlichen Nutzen und auch Risiken durch einen Studienarzt mündlich und schriftlich aufgeklärt. Zudem wurde darauf hingewiesen, dass die Teilnahme auf Freiwilligkeit beruhe und jederzeit und ohne Angaben von Gründen beendet werden könne. Auch wurden die Probanden gebeten, etwaige Nebenwirkungen, die während oder nach der Stimulation auftraten, zu melden. Nachdem ausreichend Zeit für Rückfragen gegeben worden war, wurde eine schriftliche Einverständniserklärung der Teilnehmer eingeholt.

Die Datenauswertung für diese Studie erfolgte verschlüsselt. Vor Studienbeginn wurde eine Genehmigung durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität eingeholt (laufende Nummer 197-13). Für die hier durchgeführten Analysen wurden zudem weitere, nach gleicher Methode erhobene Datensätze aus anderen Experimenten des Labors verwendet, die ebenfalls zuvor durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität (laufende Nummer 18-568 UE) genehmigt wurden.

### **2.4 Die soziodemographische Anamnese**

Es folgte eine soziodemographische Anamnese in deren Rahmen Informationen zum Alter, Körpermasseindex (engl.: Body-Mass-Index, BMI), schulischem und beruflichem Abschluss und der geographischen Herkunft erhoben wurden (siehe Tabelle 1).

Darüber hinaus wurde die Händigkeit der Probanden mittels einer deutschsprachigen Version des Edinburgh handedness inventory Fragebogens ermittelt (200).

Zudem wurde erhoben, ob die Probanden Raucher sind und falls dies zutraf mittels des Fagerström-Tests die körperliche Abhängigkeit näher betrachtet (201).

Variable	Maß
Geschlecht	weiblich/männlich
Alter	in Jahren
Anzahl der Schuljahre ohne Ausbildung/Studium	in Jahren
Anzahl der Schuljahre mit Ausbildung/Studium	in Jahren
Händigkeit	rechts/nicht rechts
Raucher	Ja/nein
BMI	kg/ m <sup>2</sup>

**Tabelle 1:** Soziodemographische Daten.

## 2.5 Methode

Ziel der Arbeit war es, die Inter- und Intravariabilität motorkortikaler Antworten auf einen auf den linken motorischen Kortex applizierten TMS-Stimulus zu untersuchen. Daher wurden die im folgenden Kapitel beschriebenen TMS-Messungen zu zwei unterschiedlichen Messzeitpunkten (Experiment 1 und Experiment 2) erhoben. Zwischen beiden Messungen lagen hierbei mindestens zwei Tage. Hierdurch sollte sichergestellt werden, dass genügend Zeitraum gegeben war, um Nacheffekte der ersten Messung auf den motorischen Kortex ausschließen zu können. Zusätzlich erfolgten die beiden Experimente jeweils im gleichen Tagesabschnitt, um Einflüsse der circadianen Rhythmik auf die motorkortikale Erregbarkeit zu minimieren (162).

## 2.6 Vorbereitung der Probanden

Alle Versuche wurden in einem Forschungsraum der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Klinikum der Universität München durchgeführt. Um während der Versuche eine möglichst gute Relaxation der Muskeln zu gewährleisten, nahmen die Probanden in einem gepolsterten Liegestuhl mit leicht zurückgeneigter Lehne Platz. Zur Abschirmung der Probanden vor audio-visuellen Reizen wurden die Fenster verschlossen und eine ruhige Atmosphäre geschaffen. Die Blickrichtung der Probanden war während der Testung durch ein Fenster hinaus auf eine gegenüberliegende fensterlose Hauswand mit möglichst wenigen visuellen Reizen gerichtet. Als Zielmuskel wurde bei sämtlichen Probanden der Musculus interosseus dorsalis I (engl.: first dorsal interosseous, FDI) der

rechten Hand ausgewählt. Um am Zielmuskel für eine gute Relaxation und somit möglichst wenige Messartefakte zu sorgen, wurde der rechte Unterarm auf der Armlehne durch ein Kissen unterfüttert. Es wurde dann ein Oberflächen-EMG des FDI durch Anbringen zweier Elektroden am Zielmuskel abgeleitet. Die differente Elektrode wurde hierzu mittels eines Pflasterbandes am punctum maximum des Muskelbauchs befestigt, die indifferente Elektrode wurde am Sehnenansatz des Zielmuskels (Dorsalaponeurose auf Höhe des Fingermittelgelenks des Zeigefingers) ebenfalls mit Pflasterband angebracht. Eine Erdung erfolgte durch Anlegen einer dritten, befeuchteten Elektrode mittels eines Klettverschlussbandes am rechten Unterarm.

## **2.7 Aufzeichnung der motorisch evozierten Potentiale**

Die durch die Elektroden aufgezeichneten Rohsignale wurden mittels eines Digitimer D-360 Verstärkers (Digitimer Ltd, UK) verstärkt und gefiltert. Der Bandpassfilter hatte den Bereich von 2Hz bis 3kHz. Die Signale wurden dann mit einer analog – zu – digital – Rate von 5 kHz über einen 1401 AD Wandler (Cambridge Electronic Design, Cambridge, United Kingdom) digitalisiert. Am Computer visualisiert wurden die Signale schließlich mittels der Signal Software (Version 5, Cambridge Electronic design, Cambridge UK). Durch dieses visuelle Feedback konnte während der Experimente die Relaxation des Zielmuskels überprüft werden.

## **2.8 Stimulator und Spule**

Die TMS erfolgte mittels eines Magstim Bistim<sup>2</sup> Stimulators (The Magstim Company Ltd, UK). Es wurde eine achtförmige Standard-TMS-Spule mit einem äußeren Spulendurchmesser von jeweils 70 mm (The Magstim Company Ltd, UK) verwendet.

## **2.9 Bestimmung des optimalen Stimulationspunktes (hot spot)**

Bei jedem Probanden wurde vor Beginn der eigentlichen physiologischen Untersuchung zunächst der optimale Stimulationspunkt über dem primär-motorischen Kortex der linken Hemisphäre aufgesucht. Hierzu stand der Versuchsleiter hinter dem im Liegestuhl sitzenden Probanden und setzte die Magnetspule tangential zum Schädel über dem motorischen Kortex im zu erwartenden Repräsentationsareal des FDI an. Der Spulengriff wurde nach dorso-lateral im 45 Grad-Winkel zur Sagittalebene gekippt, da hierdurch eine möglichst konstante Ableitung des motorisch evozierten Potenzials zu erwarten ist (202). Anschließend wurde die Spule in kleinen Schritten über dem motorischen Kortex bewegt, während im Abstand von 5 Sekunden mit moderat überschwelliger

Intensität stimuliert wurde. Nach Auffinden des optimalen Stimulationspunktes (engl.: hot spot) wurde diese Stelle mittels eines roten, wasserlöslichen Filzstiftes markiert, um während der Messungen nach zwischenzeitlichem Absetzen der Spule diesen hot spot sicher wiederfinden zu können. Dieses Vorgehen wurde bei beiden experimentellen Sitzungen analog durchgeführt.

## **2.10 Messprotokolle**

Je nach Konfiguration können mittels der TMS verschiedene Parameter per Einzel- oder Doppelpulsmessung erhoben werden (siehe Einleitung für den theoretischen Hintergrund). Die im Rahmen dieser Studie angewandten Messprotokolle sollen im Folgenden erläutert werden.

### **2.10.1 Bestimmung der 1mV-Intensität (S1mV)**

Wie eingangs beschrieben, kann mittels der Einzelpuls-TMS ein MEP ausgelöst werden. Hierzu ist ein Impuls mit oberhalb der Ruhemembranschwelle liegender Intensität notwendig. Die am TMS-Gerät eingestellte Intensität, mit der möglichst konstant eine MEP Amplitude mit einer Größe von 1mV ( $\pm 0,3\text{mV}$ ) induziert wird, wird als 1mV-Intensität (S1mV) bezeichnet.

### **2.10.2 Bestimmung der motorischen Ruheschwelle (RMT)**

Als RMT wird jene Schwelle definiert, bei der durch Stimulation des motorischen Kortex eine Summenantwort (= MEP) des Zielmuskels gerade eben erzielt wird. In der Praxis hat sich zur Bestimmung der RMT ein von Rossini und Rothwell definiertes Verfahren durchgesetzt, bei dem zunächst mit einem deutlich überschwelligen Reiz ein MEP induziert wird, ehe in 1%-Schritten die Intensität am TMS-Gerät reduziert wird, bis in der Hälfte der Durchläufe (in der Regel 5 aus 10) ein MEP ( $\geq 50\mu\text{V}$ ) noch zu verzeichnen ist (24, 25, 37). Auch in der vorliegenden Studie wurde dieses Verfahren angewandt. Anschließend wurde zur Kontrolle des Intensitäts-Wertes mit einer zunächst unterschwelligen Intensität stimuliert und diese dann ebenfalls in 1%-Schritten gesteigert oder wieder reduziert bis oben definierte Schwelle gefunden worden war.

### **2.10.3 Bestimmung der SICI und ICF**

Wie bereits eingangs beschrieben, dient die SICI als Maß für eine motorkortikale Hemmung, während die ICF eine motokortikale Erregung beschreibt. In der praktischen Durchführung beruht der Unterschied zwischen Bestimmung der SICI und Bestimmung der ICF einzig in dem gewählten

Zeitintervall (ISI) zwischen dem ersten konditionierendem Stimulus und dem Teststimulus (siehe Einleitung). Liegt dieses Zeitintervall bei 1-5 ms, so erfolgt eine motorkortikale Hemmung, während bei 6-20 ms eine Fazilitation induziert wird (51-53).

Im Versuchsaufbau wurde für den ersten unterschwelligen Reiz als Intensität 80% der RMT gewählt (S1: konditionierender Stimulus), der Teststimulus (S2) wurde dann als S1mV appliziert. Für die Bestimmung der SICI wurden Interstimulusintervalle von 2 ms und 3 ms gewählt, während zur Bestimmung der ICF 7 ms, 9 ms und 12 ms gewählt wurden. Per Signal-Software wurden bei 115 Probanden im Rahmen der Messung jeweils 10 Pulse der jeweiligen Doppelpulsmessung (DP) mit den unterschiedlich langen Zeitintervallen (2, 3, 7, 9 und 12 ms) randomisiert in 5-sekündigem Abstand appliziert. Als Baseline-Messung zur Untersuchung des relativen Grads der Inhibition oder Fazilitation wurden zusätzlich randomisiert 15 Einzelpulse (EP) mit der zuvor ermittelten S1mV abgegeben. Insgesamt wurden zur Bestimmung der SICI/ICF-Werte somit randomisiert 65 Impulse (DP: 10 x 2 ms, 10 x 3 ms, 10 x 7 ms, 10 x 9 ms, 10 x 12 ms und EP: 15 x 1mV-Testpuls) appliziert. Bei 20 Probanden wurden aus methodischen Gründen 45 Pulse randomisiert appliziert (DP: 7 x 2 ms, 7 x 3 ms, 7 x 7 ms, 7 x 9 ms, 7 x 12 ms und EP: 10 x 1 mV-Testpuls).

Die Randomisierung der jeweiligen Pulse gelang mittels eines Algorithmus der Signal-Software, so dass der Untersucher keinen Einfluss auf die Reihenfolge der applizierten Pulse hatte und die Probanden ebenfalls die Reihenfolge nicht kannten (siehe Tabelle 2).

Kondition	Bedeutung	Häufigkeit
1	Testkondition, Einzelpuls alleine	15* (10) <sup>#</sup>
2	Doppelpuls, ISI 2 ms	10* (7) <sup>#</sup>
3	Doppelpuls, ISI 4 ms	10* (7) <sup>#</sup>
4	Doppelpuls, ISI 7 ms	10* (7) <sup>#</sup>
5	Doppelpuls, ISI 9 ms	10* (7) <sup>#</sup>
6	Doppelpuls, ISI 12 ms	10* (7) <sup>#</sup>

**Tabelle 2:** Konfiguration der SICI- und ICF-Pulse, \* Pulsanzahl bei N = 115 Probanden, # Pulsanzahl bei N = 20 Probanden. Die Applikation der Pulse erfolgte in jeder Messung vollständig randomisiert.

## 2.11 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mittels des Software-Programms SPSS 25 (IBM Inc. Armonk, NY, USA), wobei als Signifikanzbereich  $\alpha = 0,05$  definiert worden ist. MEPs wurden offline mittels des Programms NuCursor (Sobell Department, University College London) für jede

einzelne EMG-Spur ausgewertet und dann für jeden Messparameter gemittelt. Zunächst wurden mittels gepaartem t-Test die Messparameter S1mV, RMT und die MEP-Amplituden der Experimente 1 und 2 verglichen.

Um die Parameter SICI/ICF zwischen den beiden Experimenten zu vergleichen, wurde eine RM-ANOVA (englisch: repeated-measure analysis of variance) mit den Innersubjektfaktoren „Experiment“ (Experiment 1 und 2), und „ISI“ (Interstimulusintervall von 2 ms, 3 ms, 7 ms, 9 ms und 12 ms) angewandt. Als abhängige Variable dienten die zur Baseline normalisierten MEPs der Doppelpulse. Während Korrelationsanalysen mittels des Pearson-Korrelationstests durchgeführt wurden, wurde für Reliabilitätsanalysen die Intra-Klassen-Korrelation (engl: intraclass correlation coefficient, ICC, Einzelmessung, Model: two-way mixed; Typ: absolute agreement) mit einem Konfidenzintervall von 95% berechnet. Reliabilitätsanalysen wurden wie folgt eingeordnet:  $ICC \geq 0,75$ : exzellent;  $0,6 \leq ICC < 0,75$ : gut;  $0,4 \leq ICC \leq 0,6$ : angemessen;  $ICC < 0,4$ : gering (203). Um den Einfluss der in der Literatur beschriebenen Variablen Geschlecht, Händigkeit und Rauchen zu untersuchen, wurden unabhängige t-Tests für die gemittelten Werte aus Experiment 1 und 2 von RMT, S1mV, MEPs und ISIs 2 – 12 ms verwendet. Im Falle der fehlenden Varianzhomogenität (Levene's Test  $p < 0,05$ ) erfolgte eine Welch-Korrektur in SPSS.

Um Cluster bilden zu können, in denen das Ansprechverhalten der SICI/ICF-Werte vergleichbar war, wurde für die Mittelwerte aus beiden Experimente das Verfahren der agglomerativen hierarchischen Clusteranalyse nach der Ward-Methode (engl: Ward's method) angewandt (204, 205). Anhand eines Dendogramms und der in SPSS implementierten Algorithmen ließen sich je nachdem, ob die Probanden stärker oder schwächer auf eine motorkortikale Stimulation mittels TMS reagierten, verschiedene Cluster bilden. Es wurden zwei bis vier verschiedene Lösungen getestet und letztlich wurde die 4-Cluster Lösung gewählt, da sich hier relativ homogene Subgruppen mit für diesen Bereich akzeptablen Probandenzahlen (14 bis 51) gebildet hatten und da in der 2- und 3-Cluster Lösung ein großer Cluster mit 84 Probanden gebildet worden war, der nicht weiter differenzierbar war. Die Zugehörigkeit zu einem der 4 Cluster wurde in der Folge als unabhängige Variable festgelegt. Nun wurde zunächst mittels des Chi<sup>2</sup>-Tests die Zugehörigkeit einzelner Probanden zu einem der 4 Cluster zwischen beiden Experimenten verglichen. Anschließend wurde eine RM-ANOVA mit den Innersubjektfaktoren „Experiment“ (Experiment 1 und 2) und „ISI“ (Interstimulusintervall von 2 ms, 3 ms, 7 ms, 9 ms und 12 ms) und dem Zwischensubjektfaktor „Cluster“ (Cluster 1, 2, 3 oder 4) durchgeführt. Für jeden Cluster erfolgten Einstichproben-Tests (Testwert: 1,00), um zu untersuchen, ob die Relativwerte jedes einzelnen SICI/ICF-Wertes in allen Clustern jeweils fasilitatorisch oder inhibierend waren. Mittels einer einfaktoriellen ANOVA mit der jeweiligen Clusterzugehörigkeit als unabhängigem Faktor wurden das Alter, Anzahl der Schuljahre und die RMT-, S1mV-, MEP- und



SICI/ICF-Werte zwischen den einzelnen Clustergruppen untersucht. Im Falle signifikanter Unterschiede wurden mit der Bonferroni-Methode korrigierte Post-hoc-Tests durchgeführt.

Die Überprüfung der Sphärizität bei Anwendung einer RM-ANOVA wurde anhand des Mauchly's Tests durchgeführt. Bei  $p < 0,05$  wurde mit der Greenhouse-Geiser Methode korrigiert. Die weitere Datendarstellung erfolgte mittels deskriptiver Statistiken. Sofern nicht anders deklariert, werden die Daten als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (in den Tabellen) bzw. Standardfehler (in den Grafiken) angegeben. Bei Bedarf erfolgte eine statistische Beratung durch den Statistiker der Abteilung, Herrn M. Sc. Thomas Schneider-Axmann ([thomas.schneider-axmann@t-online.de](mailto:thomas.schneider-axmann@t-online.de)).

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Stichprobe

Es wurden für diese Arbeit insgesamt 135 gesunde Probanden jeweils zweimal untersucht. Die Stichprobe war im Durchschnitt 26,44 Jahre alt ( $\pm 6,27$ ) und bestand aus 73 Frauen und 62 Männern. Weitere demographische Daten sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

Variable	
	<i>Häufigkeiten</i>
Geschlecht (weiblich : männlich)	73 : 62
Händigkeit (rechts : nicht rechts)	128 : 7
Raucher (nein : ja)	100 : 35
	<i>Mittelwerte <math>\pm</math> SD</i>
Alter	26,44 $\pm$ 6,27
Ausbildungsjahre	12,50 $\pm$ 1,06
Ausbildungsjahre mit Studium	16,84 $\pm$ 2,66

**Tabelle 3:** Soziodemographische Daten der Stichprobe. SD = Standardabweichung.

#### 3.2 Vergleich der Einzelpulsmessungen zwischen erstem und zweitem Experiment

##### 3.2.1 Mittelwertvergleiche

Mittels t-Tests für verbundene Stichproben wurden die RMT-, S1mV- und MEP-Werte zwischen beiden Experimenten verglichen. Es zeigten sich keine Unterschiede für die RMT ( $p = 0,746$ ), die S1mV ( $p = 0,348$ ) und die MEP-Werte ( $p = 0,788$ ) zwischen beiden Experimenten. Die Mittelwerte und die vollständigen Teststatistiken finden sich in Tabelle 4.

Variable	Mittelwert $\pm$ SD	Mittelwert $\pm$ SD	t	df	P
RMT (%)	42,87 $\pm$ 8,10	42,75 $\pm$ 7,78	0,325	134	0,746
S1mV (%)	52,20 $\pm$ 10,46	52,60 $\pm$ 10,52	-0,941	134	0,348
MEP (mV)	1,13 $\pm$ 0,57	1,14 $\pm$ 0,57	-0,270	133	0,788

**Tabelle 4:** Vergleich der Einzelpulsmessungen. RMT = Ruheschwelle, S1mV = S1mV Intensität, MEP = Amplitude des Testpulses. SD = Standardabweichung. df = Freiheitsgrade

### 3.2.2 Korrelationen

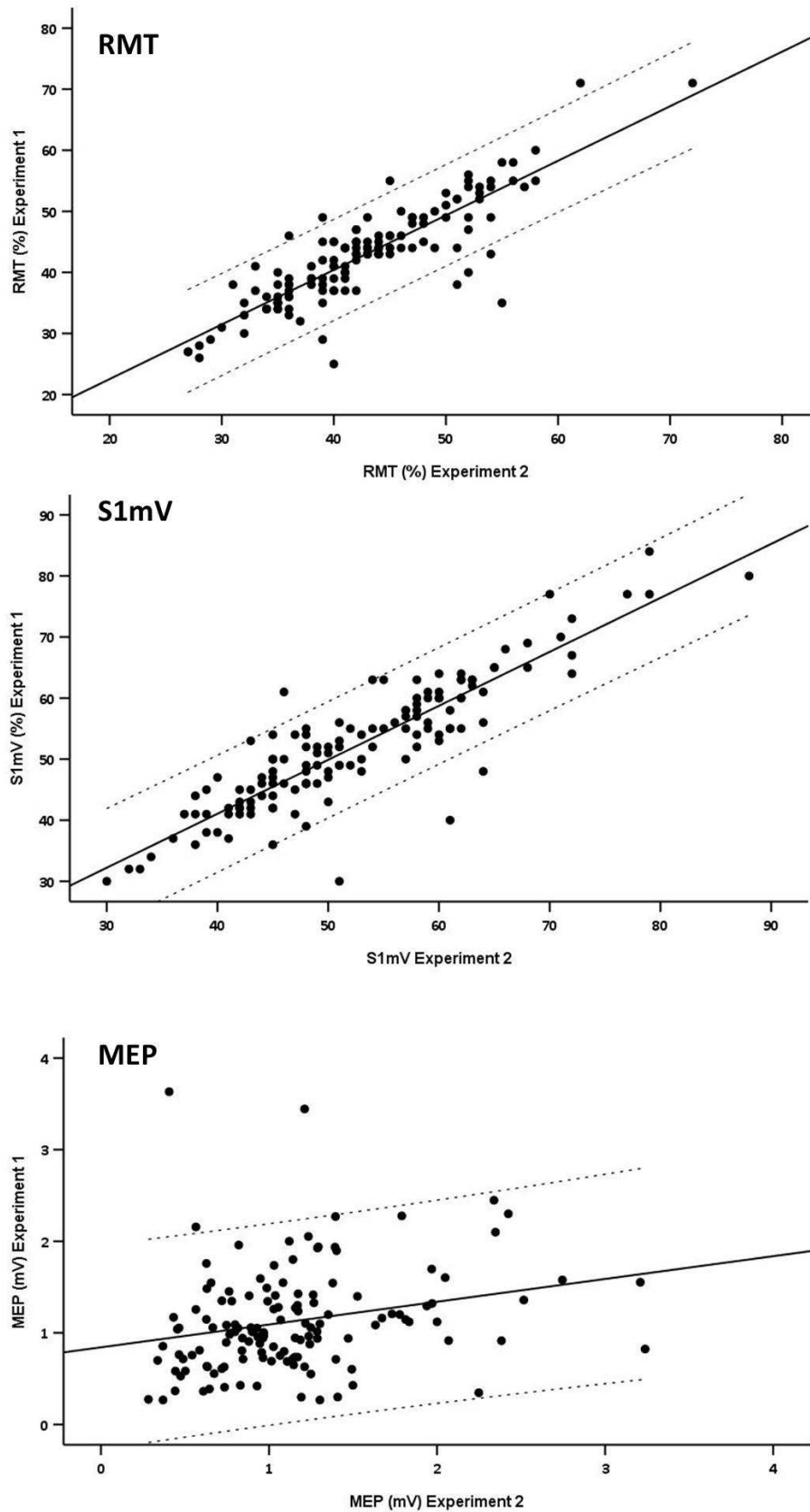
Für die RMT ( $r = 0,858$ ,  $p < 0,001$ ) und S1mV ( $r = 0,889$ ,  $p < 0,001$ ) bestanden signifikante starke Korrelationen zwischen beiden Messungen, während für die MEP Amplituden nur eine moderate, jedoch ebenfalls signifikante Korrelation ( $r = 0,248$ ,  $p = 0,004$ ) gefunden werden konnte (siehe Abbildung 1).

### 3.2.3 Reliabilitätsanalysen

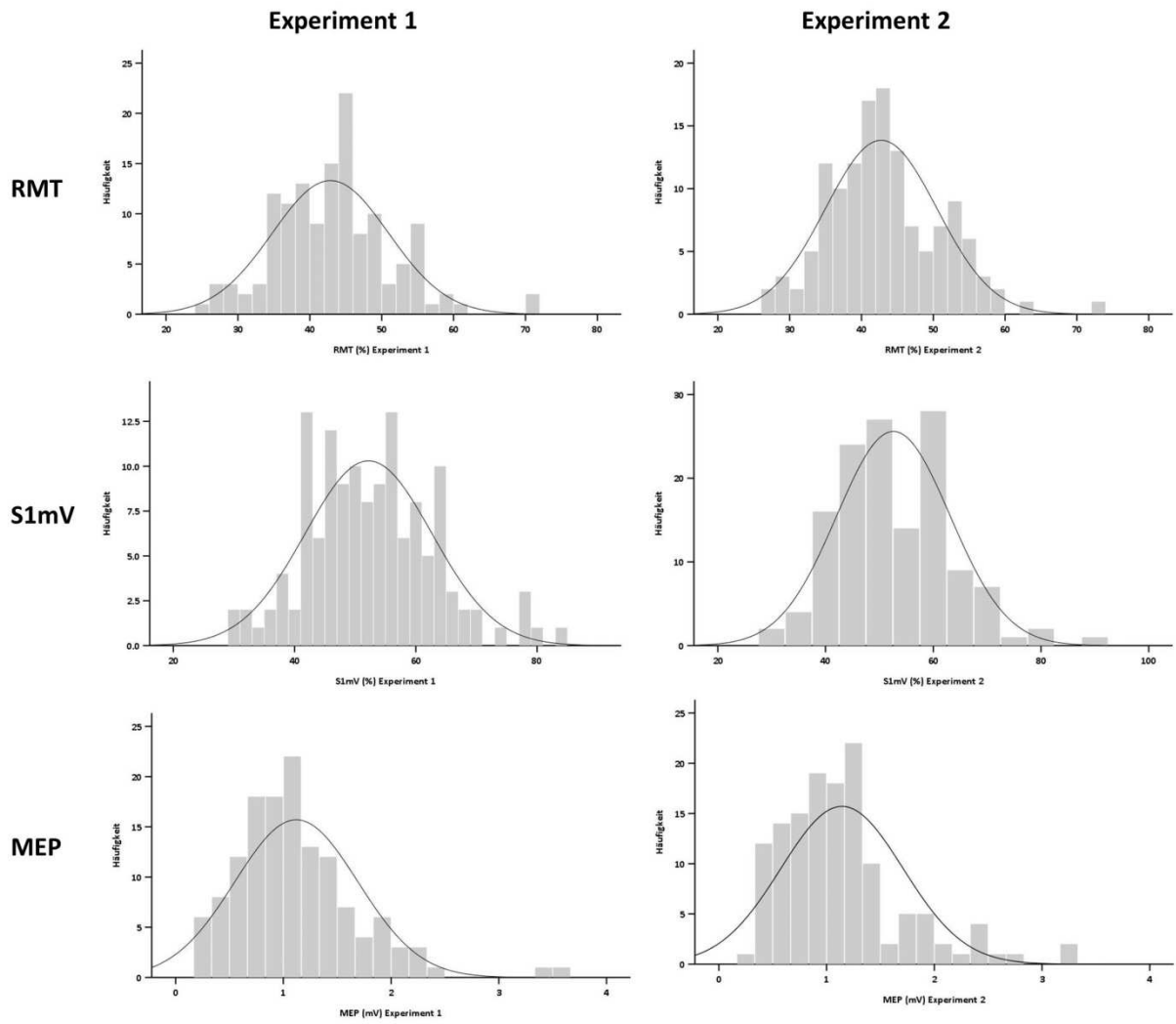
Die Ergebnisse der Reliabilitätsanalysen sind in Tabelle 5 dargestellt und die Histogramme in Abbildung 2. Für die RMT und die S1mV zeigte sich eine exzellente Reliabilität zwischen beiden Messungen, während für die MEP Amplituden lediglich eine geringe Reliabilität beobachtet werden konnte.

Variable	Korrelation innerhalb der Klasse	95%-Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
RMT	0,858	0,806	0,897
S1mV	0,889	0,848	0,920
MEP	0,249	0,083	0,402

**Tabelle 5:** Reliabilitätsanalysen für die Einzelpulsmessungen.



**Abbildung 1:** Korrelationen zwischen beiden Messungen für die RMT, S1mV und die MEP-Amplituden.



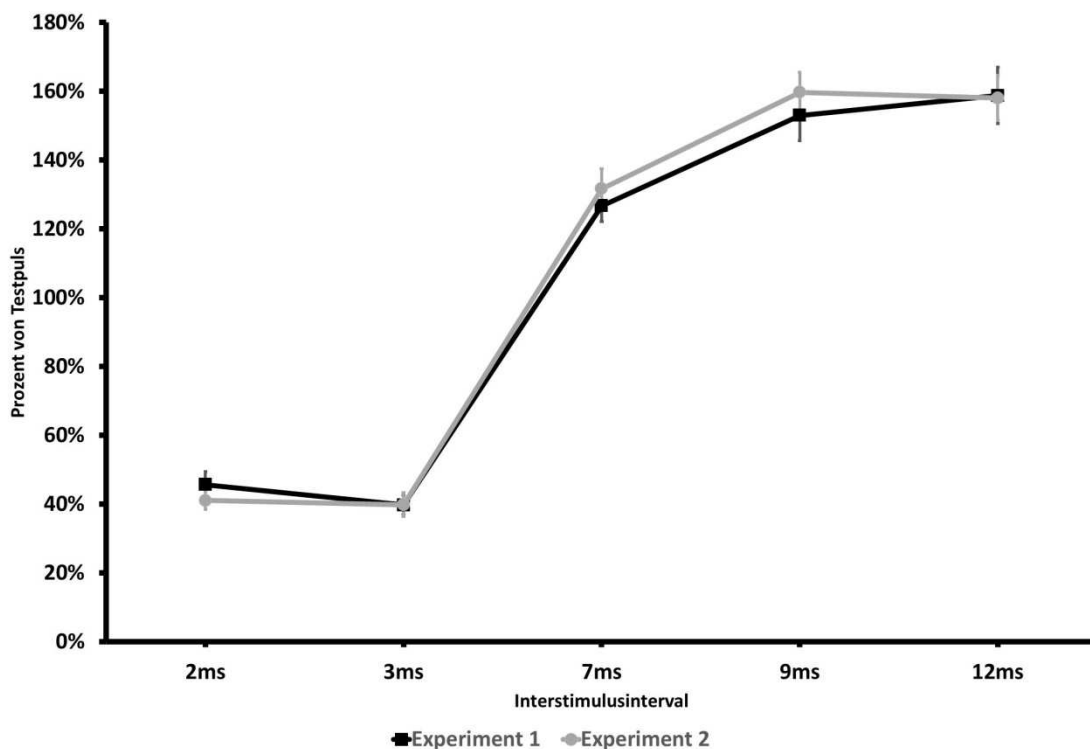
**Abbildung 2:** Histogramme für RMT, S1mV und MEPs für beide Experimente

### 3.3 Vergleich der Doppelpulsmessungen zwischen erstem und zweitem Experiment

Die Messwiederholungs-ANOVA mit den Innersubjektfaktoren „Experiment“ (Experiment 1, Experiment 2) und „ISI“ (2 ms, 3 ms, 7 ms, 9 ms und 12 ms) zeigte den erwarteten signifikanten Effekt für ISI ( $F_{(2,34; 310,95)} = 329,07$ ,  $p < 0,001$ ), jedoch keinen Effekt für „Experiment“ ( $F_{(1, 133)} = 0,065$ ,  $p = 0,799$ ) und keine „Experiment x ISI“-Interaktion ( $F_{(2,54; 338,26)} = 0,751$ ,  $p = 0,502$ ). Dies zeigt, dass die SICI/ICF im Gruppenvergleich zu beiden Zeitpunkten übereinstimmte. Tabelle 6 zeigt die Mittelwerte für beide Experimente und Abbildung 3 die SICI/ICF-Kurven. Wie bereits zuvor dargestellt, unterschied sich die Amplitude des Testpulses nicht zwischen beiden Experimenten ( $t_{(133)} = -0,270$ ,  $p = 0,788$ ).

Variable	Experiment 1	Experiment 2
2 ms	$0,46 \pm 0,44$	$0,41 \pm 0,30$
3 ms	$0,40 \pm 0,33$	$0,40 \pm 0,40$
7 ms	$1,27 \pm 0,53$	$1,32 \pm 0,68$
9 ms	$1,53 \pm 0,86$	$1,60 \pm 0,68$
12 ms	$1,59 \pm 0,94$	$1,58 \pm 0,76$

**Tabelle 6:** Mittelwerte der Doppelpulsparameter für beide Experimente. Die Mittelwerte sind  $\pm$  Standardabweichung angegeben und in % relativ zum Testpuls angegeben.



**Abbildung 3:** Verlauf der SICI und ICF für beide Experimente ausgedrückt relativ zum Testpuls. Fehlerbalken stellen den SEM dar.

### 3.3.1 Korrelationen

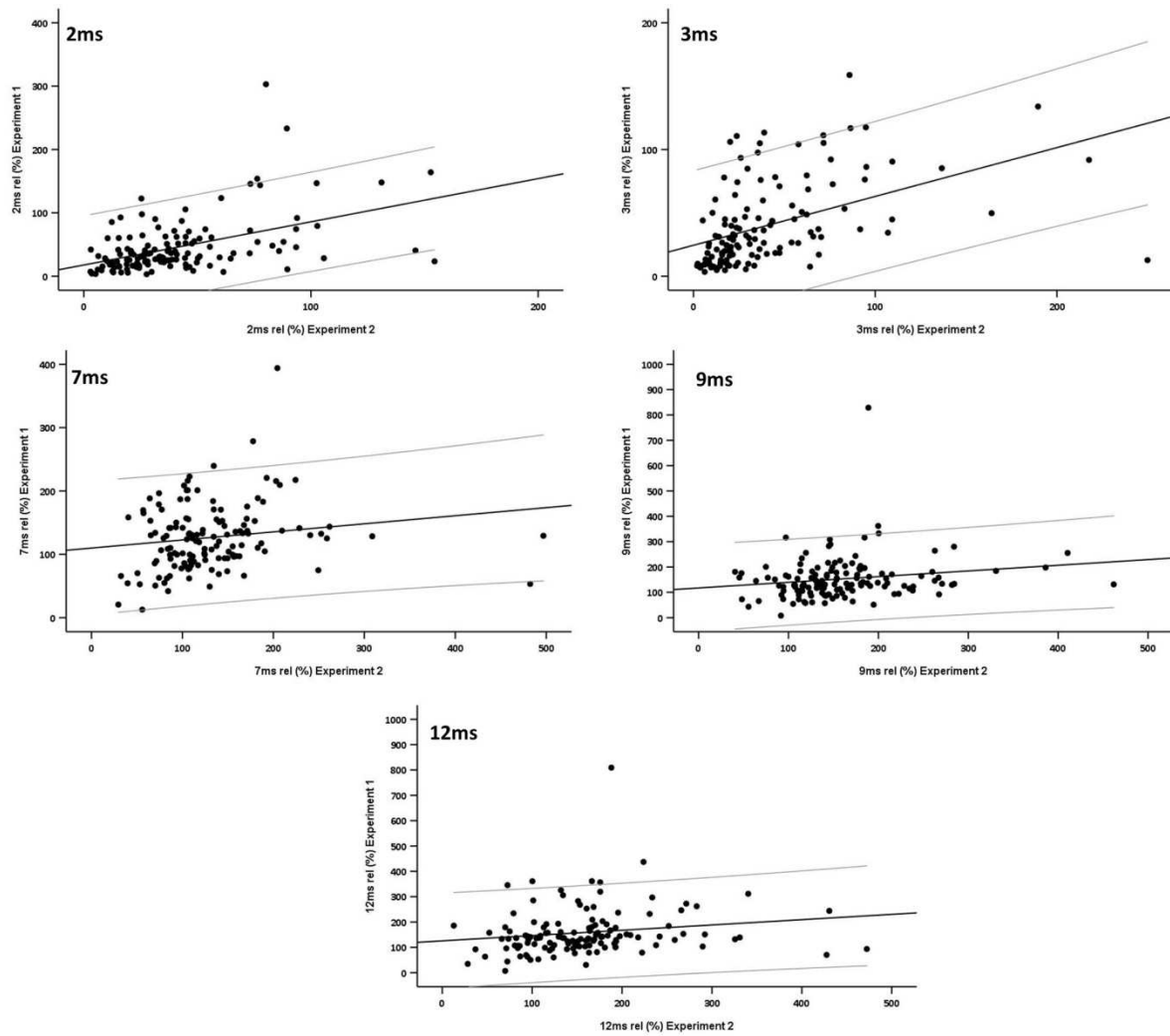
Für 2 ms ( $r = 0,472$ ,  $p < 0,001$ ), 3 ms ( $r = 0,464$ ,  $p < 0,001$ ) und 9 ms ( $r = 0,176$ ,  $p = 0,042$ ) ergaben sich signifikante Korrelationen zwischen beiden Messungen, während dies für 7 ms ( $r = 0,163$ ,  $p = 0,061$ ) und 12 ms ( $r = 0,168$ ,  $p = 0,053$ ) nicht nachweisbar war (siehe Abbildung 4).

### 3.3.2 Reliabilitätsanalysen

Die Ergebnisse der Reliabilitätsanalysen sind in Tabelle 7 dargestellt und die Histogramme in Abbildung 5. Für die inhibitorischen ISIs (2 ms, 3 ms) konnte eine grenzwertig gute Reliabilität festgestellt werden, während für das intermediäre und die erregenden ISIs (7 ms, 9 ms und 12 ms) nur eine geringe Reliabilität beobachtet werden konnte.

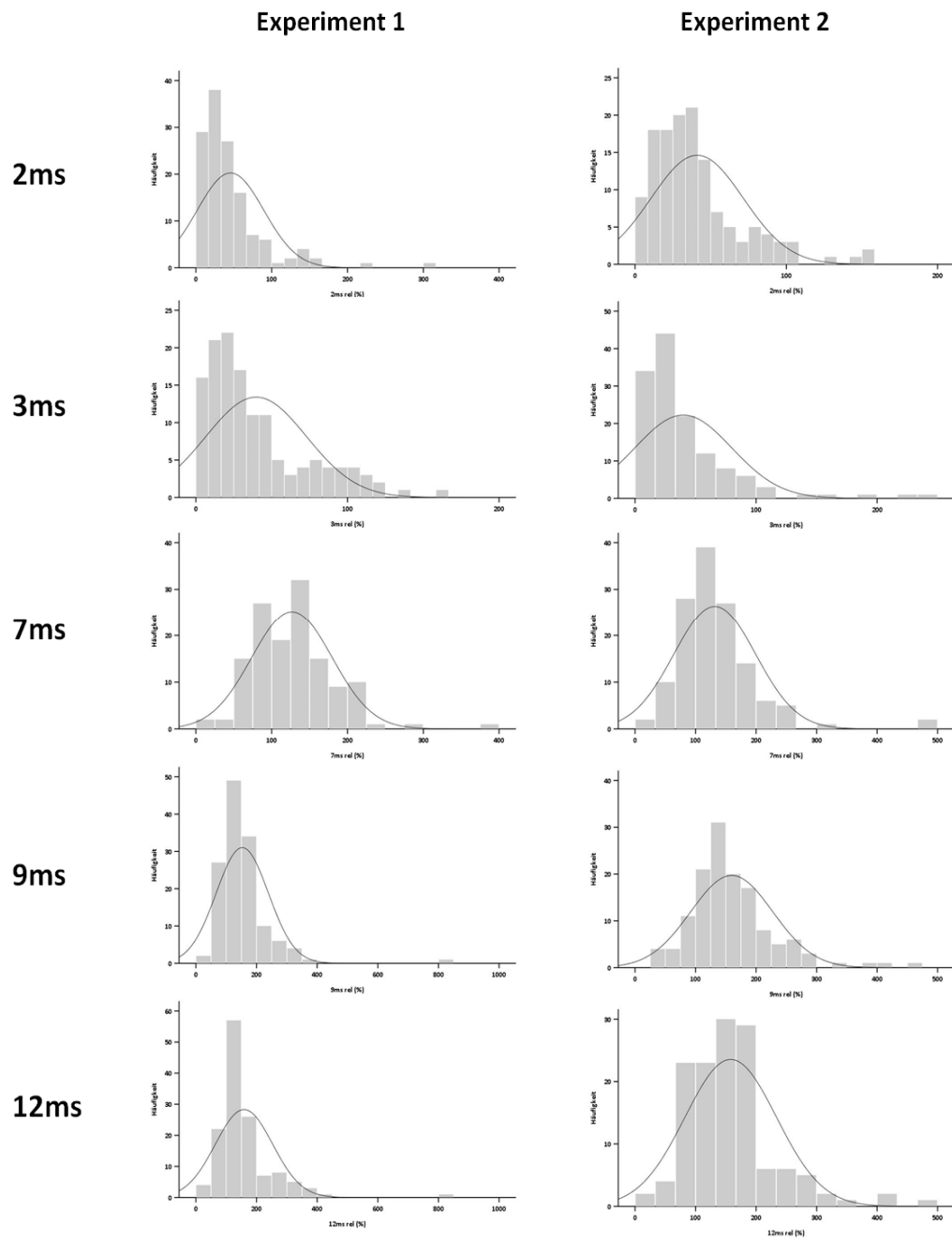
Variable	Korrelation innerhalb der Klasse	95%-Konfidenzintervall	
		Untergrenze	Obergrenze
2 ms	0,441	0,294	0,567
3 ms	0,458	0,313	0,582
7 ms	0,158	-0,011	0,319
9 ms	0,172	0,003	0,331
12 ms	0,165	-0,006	0,325

**Tabelle 7:** Reliabilitätsanalysen für die Doppelpulsmessungen.



**Abbildung 4:** Korrelationen zwischen beiden Messungen für die 2 ms, 3 ms, 7 ms, 9 ms und 12 ms.





**Abbildung 5:** Histogramme für 2 ms, 3 ms, 7 ms, 9 ms und 12 ms ausgedrückt als % vom Testpuls für beide Experimente.

### 3.3.3 Verteilung Inhibition und Fazilitation

Unter der Annahme, dass es bei den ISIs von 2 ms und 3 ms zu einer inhibitorischen Reaktion (< 1,0 relativ zur Baseline) und bei 7 ms, 9 ms und 12 ms zu einer fazilitatorischen Reaktion (> 1,0 relativ zur Baseline) kommt, wurde die deskriptive Verteilung der jeweiligen individuellen Reaktionen untersucht (siehe Tabelle 8).

Experiment 1			Experiment 2		
ISI (ms)	< 1,0 (%)	> 1,0 (%)	ISI (ms)	< 1,0 (%)	> 1,0 (%)
2	91,8	8,2	2	94,8	5,2
3	91,8	8,2	3	94,0	6,0
7	34,3	65,7	7	29,9	70,1
9	21,6	78,4	9	14,2	85,8
12	19,4	80,6	12	21,6	78,4

**Tabelle 8:** Verteilung der Messwerte getrennt nach inhibitorischer und fazilitatorischer Reaktion. ISI = Interstimulusintervall.

### 3.4 Untersuchung des Einflusses von demographischen Variablen auf die Einzel- und Doppelpulsparameter

Um den Einfluss verschiedener demographischer Variablen auf die Einzel- und Doppelpulsparameter zu untersuchen, wurden für jeden Probanden die Messwerte beider Messungen gemittelt. Tabelle 9 zeigt die deskriptiven Statistiken der physiologischen Variablen. Es wurde dann der Einfluss der Faktoren Geschlecht und Rauchen untersucht. Da nur 7 von 135 Teilnehmern nicht Rechtshänder waren, wurde auf diesen Vergleich aufgrund der unterschiedlichen Gruppengrößen verzichtet. Schließlich wurde noch untersucht, ob die Variable Alter mit den physiologischen Variablen korrelierte.

Variable	Mittelwert $\pm$ SD
RMT (%)	42,59 $\pm$ 7,26
S1mV (%)	52,16 $\pm$ 9,86
MEP (mV)	1,13 $\pm$ 0,45
2 ms	0,42 $\pm$ 0,30
3 ms	0,38 $\pm$ 0,30
7 ms	1,24 $\pm$ 0,41
9 ms	1,49 $\pm$ 0,49
12 ms	1,52 $\pm$ 0,56

**Tabelle 9:** Deskriptive Statistiken der Einzel- und Doppelpulsmessungen für die gemittelten Werte aus beiden Experimenten. SD = Standardabweichung. Bei den Doppelpulsen handelt es sich um Relativwerte zum Testpuls.

### 3.4.1 Einfluss des Faktors Geschlecht

Mittels t-Tests bei unabhängigen Stichproben wurde der Einfluss der Variable Geschlecht (73 Frauen und 61 Männer) untersucht, doch konnten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die untersuchten physiologischen Variablen gefunden werden (siehe Tabelle 10).

Variable	Frauen	Männer	t	df	P
RMT (%)	42,66 ± 7,62	42,52 ± 6,87	0,112	132	0,911
S1mV (%)	52,59 ± 10,28	51,66 ± 9,39	0,544	132	0,587
MEP (mV)	1,16 ± 0,45	1,11 ± 0,45	0,669	132	0,505
2 ms	0,44 ± 0,31	0,39 ± 0,28	0,917	132	0,361
3 ms	0,36 ± 0,26	0,41 ± 0,34	-0,816	132	0,416
7 ms	1,20 ± 0,33	1,30 ± 0,49	-1,374	102,43	0,172
9 ms	1,47 ± 0,44	1,52 ± 0,55	-0,590	132	0,556
12 ms	1,48 ± 0,53	1,56 ± 0,60	-0,839	132	0,403

**Tabelle10:** Untersuchung des Einflusses des Faktors Geschlecht. Die Mittelwerte sind ± Standardabweichung angegeben. df = Freiheitsgrade. Bei den Doppelpulsen handelt es sich um Relativwerte zum Testpuls.

### 3.4.2 Einfluss des Faktors Rauchen

Mittels t-Tests bei unabhängigen Stichproben wurde ebenso der Einfluss der Variable Rauchen (99 Nichtraucher und 35 Raucher) untersucht, doch konnten auch hier keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die untersuchten physiologischen Variablen gefunden werden (siehe Tabelle 11).

Variable	Nichtraucher	Raucher	t	df	P
RMT (%)	42,98 ± 7,65	41,49 ± 6,0	1,050	132	0,295
S1mV (%)	52,38 ± 10,24	51,56 ± 8,80	0,423	132	0,673
MEP (mV)	1,15 ± 0,45	1,09 ± 0,45	0,628	132	0,531
2 ms	0,41 ± 0,27	0,43 ± 0,37	-0,396	132	0,693
3 ms	0,38 ± 0,28	0,39 ± 0,34	-0,178	132	0,859
7 ms	1,27 ± 0,40	1,18 ± 0,45	1,117	132	0,266
9 ms	1,50 ± 0,45	1,47 ± 0,61	0,333	132	0,739
12 ms	1,54 ± 0,52	1,46 ± 0,68	0,775	132	0,440

**Tabelle 11:** Untersuchung des Einflusses des Faktors Rauchen. Die Mittelwerte sind ± Standardabweichung angegeben. df = Freiheitsgrade. Bei den Doppelpulsen handelt es sich um Relativwerte zum Testpuls.

### 3.4.3 Einfluss der Variable Alter

Tabelle 12 zeigt, dass keine Korrelation zwischen der Variable Alter und den physiologischen Variablen nachgewiesen werden konnte.

		RMT	S1mV	MEP	2 ms	3 ms	7 ms	9 ms	12 ms
Alter	r	0,126	0,074	-0,032	-0,074	-0,002	-0,126	-0,142	-0,048
	p	0,146	0,393	0,717	0,395	0,979	0,146	0,101	0,583

**Tabelle 12:** Korrelationen zwischen der Variable Alter und den physiologischen Variablen.

### 3.5 Identifikation homogener Subgruppen mittels Clustering

In einem weiteren Analyseschritt sollten entsprechend des Ansprechverhaltens auf die Doppelpulsstimulation möglichst homogene Cluster für beide Experimente ermittelt werden. Dies erfolgte mittels einer hierarchischen Clusteranalyse (Beschreibung siehe Absatz 2.11). Es wurden erneut die gemittelten Werte für die SICI/ICF aus beiden Experimenten verwendet. Die Anwendung der gesamten ISIs (Relativwerte für ISI 2, 3, 7, 9 und 12 ms) für die Clusteranalyse wurde dadurch begründet, dass der Verlauf der gesamten Inhibitions-Erregungskurve untersucht werden sollte. Anhand eines Dendogramms und der in SPSS implementierten Algorithmen ließen sich je nachdem, ob die Probanden stärker oder schwächer auf eine motorkortikale Stimulation mittels TMS reagierten, verschiedene Cluster bilden. Es wurden zwei bis vier verschiedene Lösungen getestet und letztlich wurde die 4-Cluster-Lösung gewählt, da sich hier relativ homogene Subgruppen mit für diesen Bereich akzeptablen Probandenzahlen (14 bis 51) gebildet hatten und da in der 2- und 3-Cluster-Lösung ein großer Cluster mit 84 Probanden gebildet worden war, der nicht weiter differenzierbar war (siehe auch Absatz 2.11). Deskriptiv lassen sich ein intermediärer Cluster (Cluster 1), zwei fazilitatorische Cluster (Cluster 2 und 4) und ein inhibitorischer Cluster (Cluster 3) unterscheiden (siehe Abbildung 6).

#### 3.5.1 Analysen der vier Cluster untereinander

Die deskriptiven Statistiken der vier Cluster finden sich in Tabelle 13.

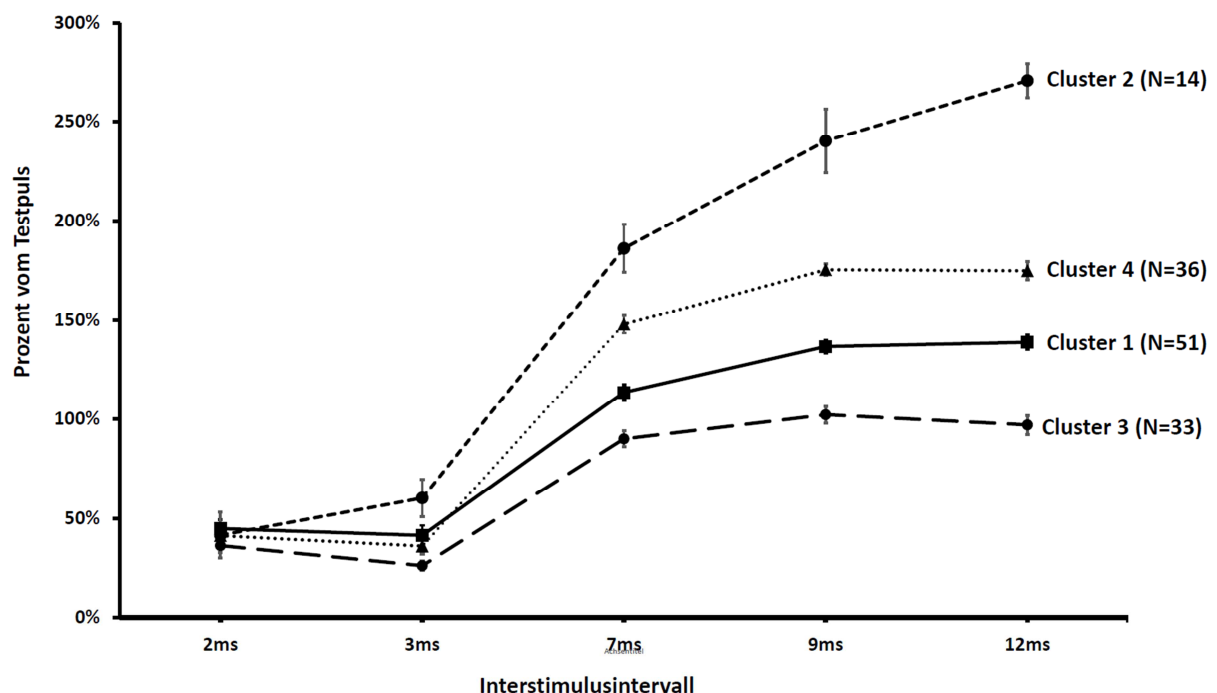
Variable	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	Cluster 4
2 ms	0,45 ± 0,32	0,42 ± 0,43	0,36 ± 0,19	0,41 ± 0,28
3 ms	0,42 ± 0,35	0,60 ± 0,35	0,26 ± 0,14	0,36 ± 0,23
7 ms	1,13 ± 0,29	1,86 ± 0,45	0,90 ± 0,23	1,48 ± 0,27
9 ms	1,37 ± 0,23	2,40 ± 0,60	1,02 ± 0,24	1,75 ± 0,17
12 ms	1,39 ± 0,26	2,71 ± 0,32	0,97 ± 0,27	1,75 ± 0,28

**Tabelle 13:** Deskriptive Statistiken der Doppelpulswerte für die vier Cluster. Bei den Doppelpulsen handelt es sich um Relativwerte zum Testpuls.

Eine Messwiederholungs-ANOVA mit dem Innersubjektfaktor „ISI“ und dem Zwischensubjektfaktor „Cluster“ zeigte den erwarteten signifikanten Effekt für „ISI“ ( $F_{(3,51; 456,12)} = 617,575$ ,  $p < 0,001$ ), einen signifikanten Effekt für „Cluster“ ( $F_{(3, 130)} = 124,428$ ,  $p < 0,001$ ) und eine signifikante „ISI x Cluster“

Interaktion ( $F_{(10,53; 456,12)} = 27,404, p < 0,001$ ). Dies zeigt, dass sich die SICI/ICF-Verläufe zwischen den Clustern signifikant unterschieden (siehe Abbildung 6).

Mittels einer einfaktoriellen ANOVA wurden dann Unterschiede der kontinuierlichen demographischen Daten (Alter, Bildungsjahre) und der physiologischen Variablen zwischen den vier Clustern untersucht. Mittels Chi<sup>2</sup>-Test wurden Unterschiede in der Geschlechterverteilung, in der Händigkeitsverteilung, in der Raucherverteilung und der Einfluss der Untersucher evaluiert (siehe Tabelle 14). Für 2 ms konnten keine Unterschiede zwischen den Clustern gefunden werden. Bei 3 ms zeigte Cluster 2 weniger Inhibition als Cluster 3 und 4. Bei 7 ms zeigte Cluster 2 die meiste Fazilitation gefolgt von Cluster 4 und dann von Cluster 1. Cluster 3 zeigte hier keine Fazilitation. Das gleiche Muster wurde für 9 ms und 12 ms gefunden. Diese Daten (siehe Tabelle 14) deuten darauf hin, dass es verschiedene Verläufe von SICI/ICF gibt, und dass es insbesondere eine Gruppe mit weniger Inhibition und mehr Fazilitation (Cluster 2) und eine Gruppe mit prädominanter Inhibition (Cluster 3) gibt. Cluster 1 und 4 repräsentieren am ehesten die Standardverläufe aus der Literatur, wobei Cluster 4 fazilitatorischer als Cluster 1 ist.



**Abbildung 6:** Verlauf der SICI und ICF für die 4 Cluster ausgedrückt relativ zum Testpuls. Fehlerbalken stellen den SEM dar.

	Cluster 1 (N=51)	Cluster 2 (N=14)	Cluster 3 (N = 33)	Cluster 4 (N = 36)	p gesamt <sup>3</sup>	p 1 vs 2	p 1 vs 3	p 1 vs 4	p 2 vs 3	p 2 vs 4	p 3 vs 4
<b>Alter</b>	26,5 ± 7,32	26,50 ± 6,67	27,60 ± 6,85	25,19 ± 3,35	0,438						
<b>Ausbildungsjahre</b>	12,39 ± 1,13	12,57 ± 1,22	12,45 ± 1,20	12,61 ± 0,73	0,800						
<b>Ausbildungsjahre<sup>1</sup></b>	16,59 ± 3,08	16,79 ± 2,52	16,94 ± 2,36	17,07 ± 2,41	0,859						
<b>Geschlecht (w : m)</b>	30 : 21	6 : 8	20 : 13	17 : 19	0,491						
<b>Händigkeit (r : nr)</b>	49 : 2	13 : 1	32 : 1	33 : 3	0,729						
<b>Rauchen (nein : ja)</b>	38 : 13	10 : 4	22 : 11	29 : 7	0,620						
<b>Untersucher (1 – 7)<sup>2</sup></b>	5:3:12:13:10:1:7	1:0:4:1:1:3:4	3:1:11:10:4:2:2	1:2:13:7:5:6:2	0,198						
<b>RMT (%)</b>	42,28 ± 7,12	44,50 ± 8,56	41,38 ± 6,94	43,42 ± 7,72	0,489						
<b>S1mV (%)</b>	52,22 ± 9,47	55,04 ± 11,42	50,58 ± 9,39	52,43 ± 10,31	0,562						
<b>MEP (mV)</b>	1,18 ± 0,38	0,71 ± 0,18	1,28 ± 0,49	1,10 ± 0,48	0,001	0,003	1,000	1,000	<0,001	0,025	0,486
<b>2 ms</b>	0,45 ± 0,32	0,42 ± 0,43	0,36 ± 0,19	0,41 ± 0,28	0,653						
<b>3 ms</b>	0,42 ± 0,35	0,60 ± 0,35	0,26 ± 0,14	0,36 ± 0,23	0,002	0,181	0,109	1,000	0,002	0,047	0,928
<b>7 ms</b>	1,13 ± 0,29	1,86 ± 0,45	0,90 ± 0,23	1,48 ± 0,27	< 0,001	< 0,001	0,002	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<b>9 ms</b>	1,37 ± 0,23	2,40 ± 0,60	1,02 ± 0,24	1,75 ± 0,17	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<b>12 ms</b>	1,39 ± 0,26	2,71 ± 0,32	0,97 ± 0,27	1,75 ± 0,28	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

**Tabelle 14:** Einfaktorielle ANOVA zwischen den 4 Clustern. Die Mittelwerte sind ± Standardabweichung angeben. w: weiblich, m: männlich, r: rechts, nr: nicht rechts. Bei den Doppelpulsen handelt es sich um Relativwerte zum Testpuls. <sup>1</sup>Ausbildungsjahre + Studium, <sup>2</sup>Die Experimente wurden von 7 Untersuchern durchgeführt und die Verteilung gibt die Häufigkeit pro Untersuchung für jeden Cluster an, <sup>3</sup>Hier handelt es sich um den p-Wert aus der einfaktoriellen ANOVA, die Freiheitsgrade waren immer (3, 130). Nur im Falle eines signifikanten Effekts wurden post-hoc Tests korrigiert nach Bonferroni durchgeführt (Cluster 1 vs 2, 1 vs 3, 1 vs 4, 2 vs 3, 2 vs 4 und 3 vs 4).

### 3.5.2 Analysen der Erregbarkeitsveränderung innerhalb der Cluster

Für die folgenden Analysen wurden Einstichproben-t-Tests (Testwert: 1,00, da alle Werte relativ zu der individuellen Baseline normalisiert worden sind) zur Untersuchung der SICI/ICF verwendet. Ziel war es zu untersuchen, ob in jedem Cluster die erwarteten inhibitorischen und fazilitatorischen Effekte nach Doppelpulsstimulation auftraten. Hierzu wurden erneut die aus beiden Messungen gemittelten relativen Werte für SICI/ICF verwendet. Im Cluster 1 zeigte sich bei 2 ms und 3 ms die erwartete Inhibition und bei 7, 9 und 12 ms die erwartete Fazilitation (siehe Tabelle 15). Im Cluster 2 konnte das gleiche Muster beobachtet werden (siehe Tabelle 16). In Cluster 3 zeigte sich für 2 ms und 3 ms erneut eine Inhibition. Bei 7ms konnte hier ebenfalls eine Inhibition nachgewiesen werden, während bei 9 ms und 12 ms die erwartete Fazilitation fehlte (siehe Tabelle 17). Cluster 4 zeigte erneut das erwartete Verhältnis zwischen Inhibition bei 2 ms und 3 ms und Fazilitation bei 7, 9 und 12 ms (siehe Tabelle 18).

Variable	t	df	p	Mittlerer Unterschied
2 ms	-12,154	50	<0,001	-0,551
3 ms	-11,788	50	<0,001	-0,585
7 ms	3,354	50	0,002	0,134
9 ms	11,305	50	<0,001	0,366
12 ms	10,771	50	<0,001	0,388

**Tabelle 15:** Ergebnisse des Einstichproben-t-Test für Cluster 1. Testwert war 1,0. df = Freiheitsgrad. Bei den Doppelpulsen handelt es sich um Relativwerte zum Testpuls.

Variable	t	df	p	Mittlerer Unterschied
2 ms	-5,086	13	<0,001	-0,584
3 ms	-4,259	13	0,001	-0,398
7 ms	7,194	13	<0,001	0,861
9 ms	8,732	13	<0,001	1,400
12 ms	19,861	13	<0,001	1,706

**Tabelle 16:** Ergebnisse des Einstichproben-t-Test für Cluster 2. Testwert war 1,0. df = Freiheitsgrad. Bei den Doppelpulsen handelt es sich um Relativwerte zum Testpuls.

Variable	t	df	p	Mittlerer Unterschied
2 ms	-18,958	32	<0,001	-0,636
3 ms	-30,650	32	<0,001	-0,736
7 ms	-2,535	32	0,016	-0,100
9 ms	0,498	32	0,622	0,021
12 ms	-0,640	32	0,527	-0,030

**Tabelle 17:** Ergebnisse des Einstichproben-t-Test für Cluster 3. Testwert war 1,0. df = Freiheitsgrad. Bei den Doppelpulsen handelt es sich um Relativwerte zum Testpuls.

Variable	t	df	p	Mittlerer Unterschied
2 ms	-12,502	35	<0,001	-0,586
3 ms	-16,303	35	<0,001	-0,638
7 ms	10,706	35	<0,001	0,479
9 ms	26,495	35	<0,001	0,754
12 ms	16,032	35	<0,001	0,749

**Tabelle 18:** Ergebnisse des Einstichproben-t-Test für Cluster 4. Testwert war 1,0. df = Freiheitsgrad. Bei den Doppelpulsen handelt es sich um Relativwerte zum Testpuls.

### 3.6 Untersuchung des Einflusses von Untersuchern

Um den Einfluss der Untersucher zu evaluieren, wurde eine einfaktorielle ANOVA mit dem Faktor „Untersucher“ durchgeführt. Für die RMT ( $F_{(6, 127)} = 1,445$ ,  $p = 0,203$ ), S1mV ( $F_{(6, 127)} = 1,830$ ,  $p = 0,098$ ), die MEP Amplitude ( $F_{(6, 127)} = 1,446$ ,  $p = 0,202$ ), 2 ms ( $F_{(6, 127)} = 1,513$ ,  $p = 0,179$ ), 3 ms ( $F_{(6, 127)} = 0,307$ ,  $p = 0,932$ ) und 9 ms ( $F_{(6, 127)} = 1,449$ ,  $p = 0,201$ ) konnten keine statistischen Unterschiede zwischen den Untersuchern festgestellt werden. Für 7 ms ( $F_{(6, 127)} = 2,214$ ,  $p = 0,046$ ) und 12 ms ( $F_{(6, 127)} = 2,353$ ,  $p = 0,035$ ) zeigten sich Unterschiede zwischen den Untersuchern, die sich jedoch bis auf zwei Trends nicht in den post-hoc Kontrasten (7 ms:  $p = 0,062$  für den Vergleich zwischen Untersucher 4 und 7, 12 ms:  $p = 0,070$  für den Vergleich zwischen Untersucher 4 und 6) wiederfinden ließen (alle  $p \geq 0,147$ ).



## 4 Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der interindividuellen und intraindividuellen Variabilität der durch Einzel- und Doppelpuls-TMS gemessenen motorkortikalen Erregbarkeit gesunder Probanden. Angenommen wurde, dass sowohl in der inter- als auch in der intraindividuellen Variabilität gesunder Probanden relevante Unterschiede bestehen würden und dass diese Unterschiede der Variabilität bei Doppelpulsmessungen stärker als bei Einzelpulsmessungen ausfallen würden.

In der bisher umfangreichsten experimentellen Untersuchung zu dieser Fragestellung hat meine Arbeit zeigen können, dass insbesondere bei Doppelpulsmessungen keine ausreichende Reliabilität zwischen der ersten und zweiten Messung hergestellt werden konnte. Während bei inhibitorischer Stimulation bei Betrachtung der SICl mit 2 ms und 3 ms zumindest noch grenzwertig gute Beziehungen zwischen dem ersten und zweiten Experiment festzustellen waren, zeigten die Werte für sämtliche fazilitatorische Stimulationen (ICF bei 7 ms, 9 ms und 12 ms) eine geringe Reliabilität (siehe Tabelle 7 auf Seite 39).

Anders verhielt es sich hingegen bei TMS-Einzelpulsmessungen, bei denen sowohl für die S1mV als auch die RMT durchweg eine exzellente Reliabilität zwischen den Messergebnissen von Experiment 1 und 2 hergestellt werden konnte (S1mV: ICC = 0,889; RMT: ICC = 0,858). Jedoch wiesen die 1mV MEPs nur eine geringe Reliabilität zwischen beiden Messungen auf (ICC = 0,249). Im Gruppenvergleich zeigten alle drei Parameter keine Unterschiede zwischen beiden Experimenten. Prinzipiell scheinen daher die RMT und die S1mV auch als Verlaufsparemeter auf Einzelfallebene geeignet zu sein.

Die eingangs angenommene Hypothese einer größeren inter- und intraindividuellen Variabilität bei Doppelpulsmessungen im Vergleich zu Einzelpulsmessungen hat sich somit bestätigt, was anhand der Reliabilitäts-Werte zu erkennen ist. Die Mittelwertstatistiken hingegen zeigten, dass die Effekte über beide Experimente sich nicht unterschieden.

In einem weiteren Schritt wurden Cluster gebildet, mit dem Ziel, bei insgesamt signifikanter Variabilität der Doppelpulsmessungen womöglich Cluster identifizieren zu können, in denen die Variabilität weniger schwankend sein würde. Unterteilt nach Probanden mit intermediärem, inhibitorischem sowie mittelgradigem und starkem fazilitatorischem Ansprechverhalten auf TMS-Stimulation konnte in den vier einzelnen Gruppen jeweils eine konsistente Reaktion auf die Stimulation festgestellt werden. Dies zeigt, dass es bei gesunden Probanden auf Gruppenebene verschiedene Reaktionstypen gibt.

Bei Betrachtung der Inhibition und Fazilitation in den einzelnen Clustern fällt auf, dass deren Ausmaß offenbar mit der Größe des MEP-Testpulses in Zusammenhang steht. So sind die Testpulse insbesondere des Clusters 2 mit starkem fazilitatorischen Ansprechverhalten und auch die Testpulse des Clusters 4 mit mittelgradigem fazilitatorischen Ansprechverhalten geringer als die Testpulse in den Clustern 1 und 3 mit intermediärem oder inhibitorischem Ansprechverhalten. Daraus lässt sich der Rückschluss ziehen, dass eine starke motorkortikale Erregung in Form hoher ICF-Werte in Zusammenhang mit niedrigen Testpulsen steht, während eine stärkere Inhibition in Form höherer SICI-Werte mit höheren Testpulsen in Verbindung zu bringen ist. Diese Beobachtung deckt sich auch mit wenigen frühen Arbeiten (Stichprobengrößen 9 bis 12 gesunde Probanden), in denen das Phänomen einer Abhängigkeit zwischen der Größe des Testpulses und dem Grad der Inhibition oder Fazilitation ebenfalls beschrieben wurde und die Annahme nahegelegt wurde, dass die Größe der MEP-Testpulse offenbar das Ausmaß der motorkortikalen Erregbarkeit eines Probanden mitbestimmt (54, 206, 207). Ursächlich hierfür könnte sein, dass durch höhere Testpulse andere neuronale Netzwerke sowie weiter vom Stimulationsort entfernte neuronale Strukturen miterregt werden (54, 206, 207).

Darüber hinaus wurde der Zusammenhang zwischen S1mV- oder MEP-Amplitude und weiteren physiologischen Effekten im Motorkortex auch in Plastizitätsstudien beschrieben. In einer aktuellen Arbeit von Labruna et al. konnte bei 34 gesunden Probanden gezeigt werden, dass die erregbarkeitssteigernden Effekte der anodalen tDCS ausgeprägter bei Probanden mit geringer S1mV sind. Die Autoren schlussfolgerten, dass je sensibler ein Proband auf einen TMS Puls reagiert, desto eher eine plastische Reaktion nach anodaler tDCS zu erwarten ist (208). Eine andere Arbeit an 53 gesunden Probanden konnte zeigen, dass Probanden mit geringer MEP-Amplitude bei Baseline eher einen erregbarkeitssteigernden Effekt nach anodaler tDCS aufwiesen, aber auch, dass solche Probanden auf die kathodale tDCS mit einem fazilitatorischen Effekt reagierten. (184). In meiner Arbeit konnte ich zeigen, dass der am stärksten erregende Cluster 2 (höchste ICF Werte bei 7, 9 und 12 ms) im Vergleich zu allen anderen Clustern die geringsten Baseline-MEP-Werte aufwies (siehe Tabelle 14, Seite 46). Dieser Befund ist auch mit den Ergebnissen von Wiethoff et al. vereinbar (184). Da jedoch die S1mV-Werte zwischen allen Clustern gleich waren, konnte ich den Zusammenhang zwischen TMS-Sensibilität und -Erregung, wie von Labruna et al. beschrieben (208), nicht darlegen.

Aus den erhobenen Daten lässt sich somit schließen, dass der Einsatz der hier untersuchten TMS-Doppelpuls-Messungen nur fraglich zur longitudinalen Erhebung der motorkortikalen Erregbarkeit eines Individuums dienen kann, jedoch verwendet werden kann, um Gruppenvergleiche im Querschnitt zur motorkortikalen Erregbarkeit durchzuführen. Sollten

diese Parameter longitudinal untersucht werden, muss zwingend auf gleiche Testpulsgrößen innerhalb der Individuen zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten geachtet werden.

#### **4.2 Mögliche Ursachen einer hohen inter- und intraindividuellen Variabilität**

Bei Messung der motorkortikalen Erregbarkeit mittels TMS ist eine große Anzahl von sowohl intrinsischen als auch extrinsischen Faktoren bekannt, welche die Messergebnisse beeinflussen und Studienergebnisse somit verfälschen können.

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, sind als intrinsische, nicht modifizierbare Faktoren anatomische und physiologische Bedingungen, das Alter, Geschlecht und genetische Dispositionen zu nennen (143-145, 148, 154, 155).

In der vorliegenden Arbeit wurden Probanden im Alter zwischen 19 und 54 Jahren untersucht. Das vorbeschriebene geringere Ansprechen auf eine hirnelektrische Stimulation im höheren Lebensalter (150-154) ebenso wie instabileres Verhalten bei Messwiederholungen (149) könnte somit den Einschlusskriterien zufolge auch Teilnehmer der vorliegenden Studie betroffen haben. Tatsächlich aber waren lediglich zwei der insgesamt 135 getesteten Probanden älter als 50 Jahre und lag das durchschnittliche Lebensalter bei  $26,44 \pm 6,27$  Jahren. In meiner Arbeit korrelierte die Variable Alter nicht mit den physiologischen Variablen. Weiterhin war das Alter keine Variable, die sich zwischen den Clustern unterschieden hat. Insgesamt kann festgestellt werden, dass möglicherweise mein Altersspektrum nicht groß genug gewesen ist, um altersspezifische Effekte nachzuweisen oder, dass frühere Arbeiten aufgrund der stets kleinen Stichprobengrößen den Effekt des Alters überschätzt haben.

Des Weiteren könnte die ebenfalls in der Literatur vorbeschriebene Beeinflussung durch das Probandengeschlecht möglicherweise die Studienergebnisse beeinflusst haben [Übersicht bei (144)]. Der Faktor Geschlecht zeigte in meiner Arbeit keinen Einfluss auf die untersuchten physiologischen Variablen und die Geschlechterverteilung unterschied sich nicht zwischen den Clustern. Dass darüber hinaus auch der Menstruationszyklus als möglicherweise beeinflussender Faktor der Messergebnisse nicht berücksichtigt wurde (156-159) und auch eine Beeinflussung durch Einnahme hormoneller Kontrazeptiva nicht abgefragt wurde, kann kritisch betrachtet als Einschränkung meiner Arbeit gewertet werden.

Oben beschriebener intrinsischer Einflussfaktor in Form von genetischen Dispositionen (145-147) hätte theoretisch auch in vorliegender Arbeit durch genetische Untersuchungen näher beleuchtet werden können, doch lag diese Fragestellung nicht im Fokus der Arbeit und wurden genetische Testungen somit nicht durchgeführt. Auch muss hinterfragt werden, ob die früheren Befunde basierend auf kleinen Fallzahlen und Einzelnukleotid-Polymorphismen

wirklich den Einfluss der Genetik auf die hier erhobenen Parameter darstellen. Aus heutiger Sicht wären große Studien und die Anwendung von Genom-weiten Assoziationsuntersuchungen wünschenswert. Diese sind jedoch aufgrund der zu erwartenden Stichprobengrößen und Komplexität der physiologischen Erhebungen aktuell nicht absehbar.

Bezüglich der von Opitz et al. (148) beschriebenen anatomischen Verhältnisse in Form der Schädeldicke, Tiefe der Gyri und Dichte des Liquors ist festzuhalten, dass auch die hierzu notwendigen anatomischen Vermessungen durch bildgebende Verfahren zwar prinzipiell möglich gewesen wären, jedoch ebenso wie genetische Untersuchungen den Umfang vorliegender Arbeit überschritten hätten. Auch sind solche individuellen Modellierungen in der klinischen Praxis und in der Durchführung großer Kohortenstudien nicht in dem Umfang durchführbar. Zwar kann angenommen werden, dass die von Opitz et al. beschriebenen anatomischen Merkmale maßgeblich die notwendige Intensität des TMS-Impulses determinieren, der zur Auslösung einer messbaren motorischen Antwort am Zielmuskel notwendig ist, da jedoch die entscheidenden Stimulationsparameter RMT und S1mV individuell angepasst werden, erfolgt per se eine Korrektur für einen Teil dieser anatomischen Faktoren. In Bezug auf die RMT und S1mV konnten zwischen den Clustern keine Unterschiede gefunden werden, so dass angenommen werden kann, dass diese Faktoren, die prinzipiell von anatomischen Gegebenheiten abhängen (v.a. Skalp-zu-Kortex-Abstand) (24), die Variabilität nicht erklären können. Allerdings zeigten sich in den Analysen der Cluster, dass der Cluster, der prinzipiell bei allen ISIs eine Inhibition zeigte (Cluster 3) die höchsten unkonditionierten MEPs hatte (also bei gleicher S1mV die höchsten MEP Antworten), während jene Cluster, die insbesondere bei ISIs 7, 9 und 12 ms eine vermehrte Fazilitation zeigten (Cluster 2 und 4) die geringsten Baseline-MEPs hatten. Der Cluster 1 nahm in Bezug auf die unkonditionierten MEPs eine Mittelstellung ein. Da bei allen Clustern die S1mV jedoch gleich war, kann angenommen werden, dass die Gruppenunterschiede sich zum Teil aufgrund der unterschiedlichen Erregbarkeit der Probanden in Bezug auf die Rekrutierung der involvierten Netzwerke auf einen Einzelpuls erklären lassen (54). Diese Ergebnisse bestätigen möglicherweise die Annahme von Opitz et al. und legen nahe, dass auch anatomische Gegebenheiten Einfluss auf die inter- und intraindividuelle Variabilität der motorkortikalen Erregbarkeit ausüben können.

Deutlich besser modifizierbar als intrinsische Faktoren waren hingegen extrinsische Faktoren in Form tageszeitlicher Schwankungen (162), körperlicher Betätigung (164), willkürlicher Muskelaktivierung (173-177), kognitiver Prozesse (168-171) und der Einnahme neuroaktiver Pharmaka und Stimulantien (5, 68, 84, 144, 178-182).

Bezüglich der tageszeitlichen Schwankungen, die in einem unterschiedlichen Cortisolspiegel begründet liegen, lässt sich kritisch betrachten, dass in vorliegender Arbeit sowohl vormittags

als auch nachmittags zwischen 8:00 Uhr bis ca. 21:00 Uhr Messungen stattfanden. Es wurde jedoch darauf geachtet, dass dieselben Probanden jeweils zu gleichen Tageszeitpunkten stimuliert wurden, wobei ein Toleranzbereich von  $\pm 2$  Stunden als vertretbar angesehen wurde.

Wesentlich zuverlässiger konnte eine Beeinflussung der Studienergebnisse durch zentralnervös wirksame Pharmaka und Stimulantien ausgeschlossen werden, da die Einnahme solcher Substanzen abgefragt wurde und als Ausschlusskriterium galt. Eine Ausnahme bildet diesbezüglich der Konsum von Nikotin, der ebenfalls ausführlich als beeinflussend auf die motorkortikale Erregbarkeit untersucht wurde (68, 140). Es wird angenommen, dass eine chronische Einnahme von Nikotin zu einer gesteigerten motorkortikalen Inhibition und reduzierten Fazilitation führt (140). In der Phase eines Nikotinentzugs wiederum wurde bei Rauchern eine verstärkte kortikospinale Erregbarkeit in Form höherer MEP-Werte nachgewiesen und ist darüber hinaus eine Abnahme der ICF bemerkbar, während der Entzug keinen Einfluss auf die SICI zu haben scheint (68). Bei Rauchern scheint die motorkortikale Erregbarkeit somit stark vom Nikotinspiegel während der Stimulation abzuhängen. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, inwiefern auch vorliegende Studienergebnisse möglicherweise durch den Konsum von Nikotin tangiert wurden. Eine Karenz der Substanz wurde nur während der Experimente, nicht jedoch vorab eingefordert. Aufgrund der Dauer der Versuche und der Tatsache, dass während der Versuche keine Rauchpausen eingelegt worden sind, könnten einige Raucher am Ende der Stimulation somit bereits einen leichten Nikotinentzug gehabt haben. Auch die Variable Rauchen hatte in meiner Arbeit jedoch keinen Einfluss auf die physiologischen Variablen und die Verteilung des Rauchstatus unterschied sich nicht zwischen den Clustern.

Zusammenfassend lässt sich somit feststellen, dass gerade bei der Fragestellung nach der inter- und intraindividuellen motorkortikalen Variabilität Grundvoraussetzungen für möglichst genaue Mess-Ergebnisse die exakte Durchführung der TMS-Messungen und der Ausschluss von Störfaktoren sind. Zum Teil geschah dies bereits durch Bestimmung der Ein- und Ausschlusskriterien, so dass die Beeinflussung durch Medikamente und Stimulanzen entfiel. Andere Faktoren wie die willkürliche Muskelaktivierung und Ablenkung durch kognitive Prozesse hingegen wurden durch Aufklärung der Probanden über diesen Sachverhalt und die Schaffung einer ruhigen, stimulusarmen Umgebung sowie die durchgehende Überwachung der EMG-Aktivität weitestgehend minimiert.

### 4.3 Einordnung der Studienergebnisse in bereits vorhandene Datenlage

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, ist die bisher verfügbare Datenlage zur inter- und intraindividuellen Variabilität der durch TMS-induzierten motorkortikalen Erregbarkeit eher gering. So sind auch nach umfangreicher und systematischer Recherche und persönlicher Anfrage per email bei einem führenden Experten des Felds (Prof. John Rothwell, UCL London) bisher lediglich vier Studien bekannt, die sich explizit mit dieser Thematik befassten (190-193), so dass eine Einordnung der im Rahmen dieser Dissertation erhobenen aktuellen Datenlage basierend auf diesen Arbeiten erfolgen muss.

Eine erste Studie mit der Fragestellung zur inter- und intraindividuellen Variabilität erschien im Jahr 2002 von Wassermann (190). Ein Kollektiv von insgesamt 53 gesunden Probanden unterzog sich damals einer Untersuchung mittels der Doppelpulsprotokolle SICI und ICF. Dabei wurden jeweils zwei verschiedene Interstimulusintervalle gewählt, um möglichst aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen. Im Fall der SICI waren dies Intervalle von 3 und 4 ms, die ICF wurde bei 10 und 15 ms-Intervallen erhoben. Übereinstimmend mit den Ergebnissen vorliegender Dissertation beschreibt auch Wassermann eine hohe interindividuelle Variabilität sowohl der SICI als auch der ICF. Im Gegensatz zu meinen Studienergebnissen zeigte sich in Wassermanns Arbeit jedoch die SICI mehr als die ICF als Parameter mit größeren Schwankungen in der Variabilität. In meinen Ergebnissen hingegen stellte sich die ICF als Parameter mit größerer Streuung dar, während zumindest für die SICI bei 2 ms und 3 ms noch annehmbare Werte für die Reliabilität berechnet wurden. Über die Ursachen dieser zumindest im Detail unterschiedlichen Studienergebnisse lassen sich verschiedene Faktoren diskutieren. So kann angenommen werden, dass auch ein Kollektiv von 53 getesteten Probanden in der Studie Wassermanns zwar bereits für aussagekräftige Resultate ausreichend sein dürfte, sich marginale Unterschiede der Ergebnisse im Vergleich zur aktuellen Arbeit jedoch bereits durch das nochmals größere Probandenkollektiv von 135 Studienteilnehmern erklären lassen. Zudem wurde in Wassermanns Studie die SICI mittels ISIs von 3 ms und 4 ms Dauer und die ICF mittels ISIs von 10 ms und 15 ms Dauer bestimmt, während in meiner Arbeit Intervalle von 2 ms und 3 ms für die SICI sowie 7 ms, 9 ms und 12 ms für die ICF gewählt wurden. Bedenkt man, dass ohnehin nur in einem sehr begrenzten Zeitintervall von 1-5 ms eine Inhibition und 6-20 ms eine Fazilitation zustande kommen (51-53), so muss davon ausgegangen werden, dass bereits die Wahl wenn auch nur gering unterschiedlicher ISIs die im Detail divergenten Ergebnisse bedingen kann. 2 und 3 ms scheinen eher zu einer Inhibition zu führen als 3 und 4 ms (51), so dass in meinem Kollektiv dieser Effekt möglicherweise die geringe Variabilität im Vergleich zu der Arbeit von Wassermann erklären könnte. Anzunehmen ist, dass der ISI-Bereich von 4 bis 7

ms deutlich instabiler als die Bereiche  $\leq 3\text{ms}$  (Inhibition) und  $\geq 8\text{ms}$  (Fazilitation) in der Generierung der erwarteten Effekte ist. Dieses zeigt sich auch in meinen Daten, da bei 7 ms die Verteilung von Inhibition und Fazilitation am wenigsten eindeutig ist.

Deutlich geringer fiel das Probandenkollektiv in einer Studie von Orth et al. aus dem Jahr 2003 aus, welches aus lediglich 14 Studienteilnehmern bestand, die an zwei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils dreimal stimuliert wurden (191). Auch wurden sowohl die ICF als auch die SICI mit jeweils nur einem ISI gemessen (ICF 15 ms, SICI 2 ms), was die Aussagekraft der erhobenen Studienergebnisse entsprechend einschränkt. Dennoch wird auch durch Orth et al. beschrieben, dass sowohl die SICI als auch die ICF eine große interindividuelle Variabilität aufwiesen und wurde analog zur Studie Wassermanns die nochmals größere Variabilität bei der SICI festgestellt.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Du et al. 2014, die bei 23 gesunden Probanden ebenfalls geschlechtsunabhängig eine hohe Reliabilität bei inhibierenden ISIs von 1 ms und 3 ms sowie fazilitatorischen ISIs von 12 ms – 21 ms feststellten, wobei in diesem Fall die nochmals höheren Korrelationswerte (ICC) für die SICI bei 1 ms und 3 ms festgestellt wurden (192). Dies deckt sich im Wesentlichen mit meinen Ergebnissen.

Die aktuellste Studie zur intra- und interindividuellen Variabilität stammt von Hermesen et al. aus dem Jahr 2016 (193). Ein Kollektiv von 93 Probanden wurde in dieser Studie zu zwei Messzeitpunkten unter anderem einer Bestimmung der SICI und ICF unterzogen. Kritisch betrachten lässt sich, dass auch in diesem Fall sowohl die ICF als auch die SICI mit jeweils nur einem ISI (SICI bei 3 ms, ICF bei 10 ms) bestimmt wurden. Die Ergebnisse der Arbeit decken sich jedoch mit denen der vorgenannten zwei Studien, denn auch Hermesen et al. kamen letztlich zu dem Ergebnis, dass eine signifikant hohe interindividuelle Variabilität bei der SICI und ICF bestehen. Im Gegensatz zu den Studien von Wassermann und Orth et al. fanden Hermesen et al. jedoch die nochmals höhere interindividuelle Variabilität bei Betrachtung der ICF ( $r = -0,159$ ) im Vergleich zur SICI ( $r = 0,383$ ).

Im Bereich der neuronalen Plastizität, die lang anhaltende Effekte einer nicht-invasiven Stimulation (z.B. tDCS, rTMS, PAS) auf die motorkortikale Erregbarkeit beschreibt, sind hingegen mittlerweile mehr Arbeiten zum Thema der inter- und intraindividuellen motorkortikalen Variabilität (184, 188, 189, 199, 209-212) verfügbar. In diesen Studien wurde mittels verschiedener nicht-invasiver Hirnstimulationsverfahren versucht, über einen länger andauernden Zeitraum motorkortikale Veränderungen zu induzieren. Hierzu wurde jeweils vor und nach der jeweiligen elektrischen Stimulation die motorkortikale Erregbarkeit mittels TMS gemessen.

Zu nennen ist in diesem Zusammenhang eine Studie von Hamada et al. aus dem Jahr 2013, in der die motorkortikale Reaktion auf eine iTBS und cTBS mittels TMS-Protokollen erfasst wurde (189). Während in dieser Studie von 52 gesunden Probanden 31% (16 Probanden) auf die fazilitatorische iTBS gehemmt und umgekehrt auf die hemmende cTBS mit einer gesteigerten Erregbarkeit unerwartet reagierten, entsprachen lediglich 25% (13 Probanden) dem erwarteten Effekt einer motorkortikal gesteigerten Erregbarkeit nach iTBS und Inhibition nach cTBS. Weitere 44% (23 Probanden) reagierten zumindest auf eine der beiden Stimulationsformen mit dem erwarteten Effekt.

Ähnlich fallen die Ergebnisse einer Studie von Wiethoff et al. aus dem Jahr 2014 aus, in der die Auswirkungen auf die motorkortikale Erregbarkeit durch das Verfahren der anodalen und kathodalen tDCS mittels TMS-Messungen untersucht wurden (184). Während hier 36% von 53 Probanden mit dem erwarteten Effekt einer motorkortikalen Inhibition nach kathodaler tDCS und Fazilitation nach anodaler tDCS reagierten, zeigten 43% nur bei einer der beiden Stimulationsformen den erwarteten Effekt und reagierten weitere 21% unerwartet mit einer motorkortikalen Hemmung nach anodaler tDCS und Fazilitation nach kathodaler tDCS.

Mit etwas besseren Ergebnissen konnten Lopez et al. im Jahr 2014 aufwarten, doch auch in dieser Studie reagierten weiterhin weniger als die Hälfte der 56 Probanden mit den erwarteten Effekten nach Stimulation mittels anodaler tDCS, iTBS oder PAS25. Während 45% der Probanden auf eine anodale tDCS Stimulation mit erwartbarer Fazilitation reagierten, sprachen nur 42% bei iTBS und 39% bei PAS25 fazilitatorisch an (188).

Ähnliche Ansprechraten bezüglich der anodalen tDCS-Stimulation lieferten auch Puri et al. 2015, wobei anzumerken ist, dass in dieser Studie ausschließlich 50 ältere Probanden zwischen 60 und 82 Jahren getestet wurden (210). Hierbei stellte sich heraus, dass 46% der Probanden sowohl nach 10 als auch 20 Minuten andauernder anodaler tDCS-Stimulation erwartet fazilitatorisch reagierten, während 20% der Probanden bei keiner der beiden Stimulationen fazilitatorische Effekte äußerten. Die verbleibenden 34% der Studienteilnehmer reagierten zumindest auf eine der beiden tDCS-Stimulationen mit einer Fazilitation.

Höhere Ansprechraten sowohl bei der anodalen tDCS- als auch der PAS25-Stimulation wiesen hingegen Strube et al. 2015 bei 30 Probanden mit einem Durchschnittsalter von 27 Jahren nach (199). Während 67% der Probanden bei Stimulation mittels anodaler tDCS den erwarteten Effekt einer Fazilitation zeigten, waren es bei Stimulation mittels PAS25 sogar 80% der Probanden.

Bei der Auswertung von neun Studien der Universitätskliniken Berlin, Münster und Freiburg mit einer deutlich höheren Fallzahl von insgesamt 190 Probanden konnten Lahr et al. 2016 wiederum für die PAS25 Stimulation anhand der gemessenen MEPs vor, unmittelbar nach und



15 Minuten nach PAS-Stimulation einen erwarteten fazilitatorischen Effekt bei lediglich 53% der Probanden feststellen, wobei die Ergebnisse der Effekte im Sinne des erwarteten Ansprechens zwischen den einzelnen Studien von 16,7% bis 80% deutlich schwankten (211).

Auch zur Stimulation mittels iTBS liegen weitere Daten vor, wobei Hinder et al. im Jahr 2014 bei 2-maliger Anwendung der iTBS bei 30 Probanden nachweisen konnten, dass 73% der Studienteilnehmer an beiden Messzeitpunkten mit der erwarteten Fazilitation reagierten, während 17% zumindest bei einer der beiden Messungen diesen Effekt aufwiesen, hingegen aber nur 10% bei beiden Stimulationen jeweils den gegenteiligen Effekt einer Inhibition zeigten (209).

In vielen der oben beschriebenen Studien liegen die erwarteten Effekte bei Stimulation mittels gängiger Hirnstimulationsverfahren somit bei unter 50% der getesteten Probanden vor und sind die Ergebnisse insgesamt zudem sehr schwankend.

Zur genaueren Unterscheidung wurde daher zum Teil in neueren Studien dazu übergegangen, nicht nur zwischen einem Ansprechen und Nicht-Ansprechen auf eine Stimulation zu unterscheiden, sondern nochmals detaillierter zwischen einem Nicht-Ansprechen sowie einem unerwarteten Ansprechen zu unterscheiden. In einer Studie von Nakamura et al. aus dem Jahr 2016 wurden die per TMS-Messung erhobenen MEP-Werte nach einer Scheinstimulation bei 12 Probanden ausgewertet und mit den Ergebnissen von 35 Probanden verglichen, die eine sogenannte Quadripuls-Stimulation (QPS), eine Abwandlung der rTMS, erhielten (212). Unterschiedlich lange ISIs von 5 ms oder 50 ms sorgen bei der dieser Art der Stimulation für einen fazilitatorischen Effekt (QPS mit 5 ms ISI) oder eine Inhibition (QPS mit 50 ms ISI).

Als ansprechende Probanden wurden in diesem Fall solche definiert, die bei QPS5-Stimulation über und QPS50-Stimulation unter den MEP-Vergleichswerten der Scheinstimulation lagen, während nicht-ansprechende Probanden als solche definiert wurden, die ähnliche MEP-Werte wie bei Scheinstimulation erzielten. Von gegenteilig reagierenden Probanden wurde ausgegangen, wenn bei QPS5-Stimulation niedrigere und bei QPS50-Stimulation höhere Werte als bei der Scheinstimulation erzielt wurden.

Hierbei fiel auf, dass 80% der 35 Teilnehmer mit dem erwarteten Effekt bei fazilitatorisch wirkender QPS5 reagierten, während 17% als nicht ansprechende Probanden und 3% als gegenteilig (=inhibitorisch) reagierende Probanden eingestuft wurden. Auf die inhibitorisch wirkende QPS50-Stimulation hingegen reagierten 67% der Probanden mit dem erwarteten Effekt, während die übrigen 37% der Probanden als nicht ansprechende Probanden klassifiziert wurden, jedoch keiner der Probanden paradox (=exzitatorisch) reagierte.

Versucht man diese Ergebnisse mit meinen Messungen in Relation zu setzen, so muss unbedingt beachtet werden, dass bei den hier erwähnten Studien jeweils Plastizitätseffekte

gemessen wurden. Dies bedeutet, dass nach Anwendung der verschiedenen Hirnstimulationsverfahren (anodale tDCS, iTBS, PAS25, QPS5 und QPS50) jeweils per wiederholender TMS-Messungen über einen Zeitraum von einigen Minuten bis hin zu einer Stunde die Veränderung der erhobenen Parameter (zumeist MEPs) beobachtet wurde. Im Gegensatz hierzu wurde in vorliegender Arbeit ohne Intervention mittels Hirnstimulationsverfahren jeweils zu zwei Messzeitpunkten eine Reihe von TMS-Parametern (RMT, S1mV, MEP, SICI, ICF) erhoben.

Während die SICI-Werte hierbei eine motorische Inhibition widerspiegeln, präsentieren ICF-Werte eine motorische Fazilitation. Zu erwarten wären somit zu beiden Messzeitpunkten in Relation zu den Baseline-MEP-Werten geringere prozentuale Werte bei der SICI-Messung als Zeichen einer Inhibition und höhere prozentuale Werte bei ICF-Messung als Zeichen einer Fazilitation. Tatsächlich ist dies auch in meiner Studie der Fall. Was jedoch auffällt, ist die Tatsache, dass im Vergleich zu voran genannten Plastizitäts-Studien die erwarteten Effekte einer Fazilitation bei ICF-Messung mit 65% bis 86% und Inhibition bei SICI-Messung mit 92% bis 95% höher als in voran genannten Plastizitätsstudien ausfielen (siehe Tabelle 8, Seite 42). Dies belegt die Stärke der SICI und ICF als elektrophysiologische Parameter. Auch zeigt sich, dass die SICI stabiler als die ICF ist. Während aber der erwartete Effekt beinahe in jedem Fall eintritt, ist nicht absehbar, wie stark einzelne Probanden inhibieren (SICI) oder fazilitieren (ICF), denn dies wiederum kann deutlich schwanken, was die Clusteranalysen zeigen. Erklärbar wird dies unter der Annahme, dass TMS-Exzitabilitätsmessungen in Bezug auf die erwarteten Effekte weniger inter- und intraindividuelle Variabilität als TMS-Plastizitätsmessungen zu zeigen scheinen. Der Umfang der Inhibition oder Fazilitation sowie die Stabilität über die Zeit sind jedoch auch hier deutlich variabel.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass trotz vielfältiger Anwendung der TMS sowohl zu Forschungszwecken als auch in der Klinik bisher nur wenig über die inter- und intraindividuelle Variabilität der durch TMS gemessenen motorkortikalen Erregbarkeit bekannt ist. Der verfügbaren Datenlage lässt sich aber entnehmen, dass sich trotz Unterschiede in der Größe des Probandenkollektivs und Bestimmung der SICI und ICF mit unterschiedlich vielen ISIs die Ergebnisse in Form einer signifikanten interindividuellen Variabilität in den vergleichbaren Studien von Wassermann, Orth, Du und Hermesen mit den Ergebnissen vorliegender Dissertation weitgehend decken (190-193). Trotz der oben beschriebenen vielfältigen intrinsischen als auch extrinsischen Faktoren, die die Messergebnisse beeinflussen können, scheint die hohe interindividuelle Variabilität somit ein konsistentes Phänomen bei der Messung der motorkortikalen Erregbarkeit zu sein. Erstmals wurde in vorliegender Arbeit jedoch ein Clusterverfahren angewandt, um durch Bildung von Clustern möglicherweise eine

geringere Variabilität in bestimmten Subpopulationen identifizieren zu können. Hierbei wurde zwischen Probanden mit inhibitorischem, intermediärem sowie mittelgradigem und starkem fazilitatorischen Ansprechverhalten auf die TMS unterschieden. Hier scheint die Größe des Testpulses ein wichtiger Parameter der Variabilität zu sein. Entgegen der bisher vornehmlich vertretenen Annahme einer nur geringen Verwertbarkeit der per TMS-Doppelpulsmessungen erhobenen Ergebnisse als Marker für Gruppenvergleiche, lassen die stabilen Ergebnisse in den Clustern vermuten, dass die Annahme einer generell hohen Variabilität künftig differenzierter betrachtet werden muss.

Anders als bei den TMS-Doppelpulsverfahren SICI und ICF fallen die Ergebnisse der TMS-Einzelpulsparameter MEP, S1mV und RMT aus. Auch diese wurden bereits in anderen Studien behandelt, mit dem Ergebnis einer deutlich geringeren interindividuellen Variabilität. Dies bestätigte sich auch in der vorliegenden Dissertation. Es scheint somit ein relevanter Unterschied in der Variabilität zwischen Einzelpuls- und Doppelpulsmessungen zu bestehen. Die Gründe hierzu sind bisher jedoch weitgehend unklar. Es kann somit nur spekuliert werden, ob oben beschriebene intrinsische und extrinsische Faktoren bei Doppelpulsmessungen einen größeren Einfluss als bei Einzelpulsmessungen ausüben, Hinweise hierfür ließen sich jedoch nicht finden.

#### **4.4 Limitationen der Arbeit**

Die Betrachtung meiner Ergebnisse muss vor dem Hintergrund einiger Limitationen erfolgen. Ich habe zwar die interindividuelle und intraindividuelle Variabilität untersucht, aber keine dezidierten Untersuchungen des Einflusses der die Experimente durchführenden Personen durchgeführt. Bezüglich der Reliabilität der Messungen wäre es in Zukunft interessant zu untersuchen, wie die ICC zwischen zwei Untersuchern für die hier verwendeten Parameter in einem solchen Kollektiv wäre. Post-hoc habe ich statistisch den Einfluss der Untersucher auf die Ergebnisse (siehe Tabelle 14, Seite 46) evaluiert und keinen Einfluss gefunden, aber ein direkter experimenteller Nachweis des Einflusses der Untersucher wäre wünschenswert. Darüber hinaus muss beachtet werden, dass die Untersucher die Werte der RMT und S1mV der ersten Messung kannten und dass die zweite Messung immer für den Probanden und den Untersucher leichter ist. Hierdurch könnte die exzellente Reliabilität für S1mV und RMT miterklärt werden. Allerdings ist hierdurch kein relevanter Abfall der Reliabilität zu erwarten, und andere Arbeiten (z.B. Hermesen et al. 2016) zeigten ähnliche Werte für diese Parameter. Überraschenderweise konnte ich keinen relevanten Einfluss der Variablen Alter, Geschlecht oder Rauchen auf die Hauptergebnisse zeigen. Vorherige Arbeiten, die mit kleinen

Stichprobenzahlen spezifisch einen dieser Parameter untersucht haben (siehe Einleitung), konnten hier Effekte finden. Die Unterschiede sind zum Teil durch meine große Stichprobe und durch die Tatsache, dass ich viele Variablen untersucht habe, zu erklären. Hierzu war es nötig ein möglichst homogenes Sample zu rekrutieren. Um beispielsweise Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern zu finden, müsste man sehr starke Raucher gegen Nichtraucher testen. Für die Variable Alter müsste die gesamte Altersspanne (18 bis 65 Jahre und darüber hinaus) untersucht werden. Aus meinen Befunden kann jedoch abgeleitet werden, dass diese Variablen eine geringere Rolle bei diesen Untersuchungen als beispielsweise die Größe des Testpulses und das Design der Experimente (Longitudinal vs. Querschnitt) spielen.

#### **4.5 Zusammenfassung und Ausblick**

Seit Entwicklung der TMS im Jahr 1985 durch Barker et al. (1) hat sich dieses Verfahren der nicht-invasiven Hirnstimulation sowohl für wissenschaftliche Fragestellungen als auch klinisch-therapeutische Ansätze zunehmend etabliert. In den klinischen Neurowissenschaften wird zumeist der motorische Kortex stimuliert, da Veränderungen einer motorkortikalen Exzitabilität durch Ableitung der Muskelaktivität an peripheren Zielmuskeln sicher feststellbar und quantifizierbar sind (2-5).

Problematisch allerdings war und ist die zunehmende Erkenntnis, dass bei mehrfacher Stimulation eines Individuums eine hohe intraindividuelle Variabilität beobachtbar ist und bei Stimulation eines Probandenkollektivs eine große interindividuelle Variabilität zu verzeichnen ist. Es stellt sich somit die Frage, ob Verlaufskontrollen der per TMS gemessenen motorkortikalen Exzitabilität bei Individuen aussagekräftig sind oder durch eine möglicherweise zu hohe intraindividuelle Variabilität die Aussagekraft schwindet. Ähnliches gilt auch für Gruppenvergleiche, wobei hier die Aussagekraft der Ergebnisse durch eine möglicherweise zu hohe interindividuelle Variabilität beeinträchtigt sein könnte. Dieser Fragestellung widmete sich vorliegende Dissertation basierend auf den Hypothesen, dass sowohl eine relevante intraindividuelle als auch interindividuelle Variabilität sowohl bei Einzelpuls-TMS-Messungen, mehr jedoch noch bei Doppelpuls-TMS-Messungen zu verzeichnen sein würden. Dies ließ sich insbesondere durch die bisher zu dieser Fragestellung verfassten Literatur vermuten (190-193). Erstmals erfolgte im Rahmen dieser Dissertation darüber hinaus jedoch auch eine Bildung von Clustern der Studienpopulation, aufgeteilt nach einem inhibitorischen, intermediären und mittelgradig bis starken fasilitatorischen Ansprechverhalten auf eine TMS-Stimulation, unter der Annahme, dass sich in diesen Clustern wiederum eine geringere intra- und interindividuelle Variabilität bestätigen lassen würde.

Die Überprüfung dieser eingangs formulierten Hypothesen ergab, dass eine relevante inter- als auch intraindividuelle Variabilität der motorkortikalen Erregbarkeit nachgewiesen werden konnte, wobei diese insbesondere bei Doppelpulsprotokollen sehr deutlich ausfiel. Bei genauerer Betrachtung der einzelnen Doppelpulsprotokolle wiederum wurde am ehesten noch für den inhibitorischen Parameter SICI eine geringere Variabilität als für den facilitatorischen Parameter ICF eruiert. Die gruppenstatistischen Analysen ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Experimenten. Hieraus ergibt sich die Feststellung, dass das Verfahren der nicht-invasiven Hirnstimulation per TMS dazu in der Lage ist, Gruppenvergleiche valide erheben zu können. Die Ergebnisse des Clusterings zeigen weiterhin, dass es auch bei gesunden Probanden Subgruppen von unterschiedlichem Reaktionsmuster gibt und dass der Testpuls hier eine wesentliche Rolle zu spielen scheint.

Die Gründe für die hohe inter- und intraindividuelle Variabilität sind sehr vielfältig. Neben wenig modifizierbaren intrinsischen Faktoren in Form des Lebensalters, genetischer Disposition und anatomischer sowie physiologischer Eigenschaften betrifft dies auch extrinsische Faktoren wie tageszeitliche Schwankungen, körperliche Aktivität, willkürliche Muskelanspannung, kognitive Prozesse sowie die Einnahme neuroaktiver Pharmaka und Stimulantien (143, 144). Um möglichst exakte Daten zu erhalten, wurde in vorliegender Arbeit großer Wert auf eine Kontrolle der extrinsischen Faktoren gelegt, doch kann letztlich dennoch nicht ausgeschlossen werden, dass die Studienergebnisse hierdurch maßgeblich beeinträchtigt wurden. Daraus ergibt sich für künftige Forschungsprojekte die Herausforderung, durch möglichst standardisierte Messbedingungen diese Faktoren noch besser ausschließen zu können.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse meiner Arbeit, dass die hier untersuchten TMS-Einzelpulsmessungen eine Bedeutung bei Gruppenvergleichen, aber auch longitudinalen Untersuchungen haben könnten. TMS-Doppelpulsmessungen scheinen für die longitudinale Anwendung jedoch weniger geeignet, wobei dies insbesondere für die ICF gilt. In Bezug auf einen möglichen prädiktiven Wert der Reaktion auf einen Doppelpuls, muss der Einfluss des Testpulses in Zukunft systematisch untersucht werden. Die eingangs dargestellten Studien, die in der Regel eine reduzierte Inhibition bei psychiatrischen Populationen im Vergleich zu gesunden Probanden zeigen, werden durch die hier vorliegenden Daten in ihrer Wertigkeit unterstützt. Ob die hier verwendeten Parameter geeignet sind, um beispielsweise den Verlauf einer psychiatrischen Störung zu untersuchen, muss basierend auf meinen Ergebnissen hinterfragt werden. Hier sind in Zukunft prospektiv-longitudinale Studien notwendig, die physiologische Variablen mit dem klinischen Verlauf in Bezug setzen.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985 May 11;1(8437):1106-7. PubMed PMID: 2860322.
2. Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2015 Jun;126(6):1071-107. PubMed PMID: 25797650. Epub 2015/03/24. eng.
3. Siebner HR, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp Brain Res*. 2003 Jan;148(1):1-16. PubMed PMID: 12478392. Epub 2002/12/13. eng.
4. Ziemann U, Paulus W, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Byblow WD, Berardelli A, et al. Consensus: Motor cortex plasticity protocols. *Brain stimulation*. 2008 Jul;1(3):164-82. PubMed PMID: 20633383. Epub 2008/07/01. eng.
5. Ziemann U, Reis J, Schwenkreis P, Rosanova M, Strafella A, Badawy R, et al. TMS and drugs revisited 2014. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2015 Oct;126(10):1847-68. PubMed PMID: 25534482. Epub 2014/12/24. eng.
6. Barker AT. An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*. 1991 Jan;8(1):26-37. PubMed PMID: 2019648. Epub 1991/01/01. eng.
7. Maeda F, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: studying motor neurophysiology of psychiatric disorders. *Psychopharmacology*. 2003 Aug;168(4):359-76. PubMed PMID: 12830365. Epub 2003/06/28. eng.

8. Epstein CM, Schwartzberg DG, Davey KR, Sudderth DB. Localizing the site of magnetic brain stimulation in humans. *Neurology*. 1990 Apr;40(4):666-70. PubMed PMID: 2320243. Epub 1990/04/01. eng.
9. Gruber O, Falkai P. Systemische Neurowissenschaften in der Psychiatrie, Kapitel 10: Transkranielle Magnetstimulation, S. 189-207. Stuttgart: Kohlhammer Verlag; 2013.
10. Amassian VE, Stewart M, Quirk GJ, Rosenthal JL. Physiological basis of motor effects of a transient stimulus to cerebral cortex. *Neurosurgery*. 1987 Jan;20(1):74-93. PubMed PMID: 3543727. Epub 1987/01/01. eng.
11. Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Mazzone P, et al. The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2004 Feb;115(2):255-66. PubMed PMID: 14744565. Epub 2004/01/28. eng.
12. Siebner HR, Ziemann U. Das TMS-Buch, Kapitel 3: Hirnstimulation-Physiologische Grundlagen, S. 27-45. Heidelberg: Springer Verlag; 2007.
13. Di Lazzaro V, Ziemann U. The contribution of transcranial magnetic stimulation in the functional evaluation of microcircuits in human motor cortex. *Frontiers in neural circuits*. 2013;7:18. PubMed PMID: 23407686. Pubmed Central PMCID: PMC3570771. Epub 2013/02/15. eng.
14. Di Lazzaro V, Ziemann U, Lemon RN. State of the art: Physiology of transcranial motor cortex stimulation. *Brain stimulation*. 2008 Oct;1(4):345-62. PubMed PMID: 20633393. Epub 2008/10/01. eng.
15. Maccabee PJ, Amassian VE, Cracco RQ, Cadwell JA. An analysis of peripheral motor nerve stimulation in humans using the magnetic coil. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1988 Dec;70(6):524-33. PubMed PMID: 2461286. Epub 1988/12/01. eng.
16. Roth BJ. Mechanisms for electrical stimulation of excitable tissue. *Critical reviews in biomedical engineering*. 1994;22(3-4):253-305. PubMed PMID: 8598130. Epub 1994/01/01. eng.

17. Jalinous R. Technical and practical aspects of magnetic nerve stimulation. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*. 1991 Jan;8(1):10-25. PubMed PMID: 2019644. Epub 1991/01/01. eng.
18. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2009 Dec;120(12):2008-39. PubMed PMID: 19833552. Pubmed Central PMCID: PMC3260536. Epub 2009/10/17. eng.
19. Hallett M, Di Iorio R, Rossini PM, Park JE, Chen R, Celnik P, et al. Contribution of transcranial magnetic stimulation to assessment of brain connectivity and networks. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2017 Nov;128(11):2125-39. PubMed PMID: 28938143. Pubmed Central PMCID: PMC5679437. Epub 2017/09/25. eng.
20. Tokimura H, Ridding MC, Tokimura Y, Amassian VE, Rothwell JC. Short latency facilitation between pairs of threshold magnetic stimuli applied to human motor cortex. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1996 Aug;101(4):263-72. PubMed PMID: 8761035. Epub 1996/08/01. eng.
21. Ziemann U, Tergau F, Wassermann EM, Wischer S, Hildebrandt J, Paulus W. Demonstration of facilitatory I wave interaction in the human motor cortex by paired transcranial magnetic stimulation. *The Journal of physiology*. 1998 Aug 15;511 ( Pt 1):181-90. PubMed PMID: 9679173. Pubmed Central PMCID: PMC2231091. Epub 1998/07/29. eng.
22. Berlim MT, van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Daskalakis ZJ. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychological medicine*. 2014 Jan;44(2):225-39. PubMed PMID: 23507264. Epub 2013/03/20. eng.
23. Kennedy NI, Lee WH, Frangou S. Efficacy of non-invasive brain stimulation on the symptom dimensions of schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials.



European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists. 2018 Mar;49:69-77. PubMed PMID: 29413808. Epub 2018/02/08. eng.

24. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. Electroencephalography and clinical neurophysiology. 1994 Aug;91(2):79-92. PubMed PMID: 7519144. Epub 1994/08/01. eng.

25. Rothwell JC, Hallett M, Berardelli A, Eisen A, Rossini P, Paulus W. Magnetic stimulation: motor evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalography and clinical neurophysiology Supplement. 1999;52:97-103. PubMed PMID: 10590980. Epub 1999/12/11. eng.

26. Siebner HR, Ziemann U. Das TMS-Buch, Kapitel 5: Motorisch evozierte Potenziale - Eine Einführung, S. 59-69. Heidelberg: Springer Verlag; 2007.

27. Devanne H, Lavoie BA, Capaday C. Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. Exp Brain Res. 1997 Apr;114(2):329-38. PubMed PMID: 9166922. Epub 1997/04/01. eng.

28. Boroojerdi B, Battaglia F, Muellbacher W, Cohen LG. Mechanisms influencing stimulus-response properties of the human corticospinal system. Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology. 2001 May;112(5):931-7. PubMed PMID: 11336911. Epub 2001/05/05. eng.

29. Heidegger T, Krakow K, Ziemann U. Effects of antiepileptic drugs on associative LTP-like plasticity in human motor cortex. The European journal of neuroscience. 2010 Oct;32(7):1215-22. PubMed PMID: 20726885. Epub 2010/08/24. eng.

30. Schonle PW, Isenberg C, Crozier TA, Dressler D, Machetanz J, Conrad B. Changes of transcranially evoked motor responses in man by midazolam, a short acting benzodiazepine. Neuroscience letters. 1989 Jul 3;101(3):321-4. PubMed PMID: 2771175. Epub 1989/07/03. eng.

31. Ilic TV, Korchounov A, Ziemann U. Methylphenidate facilitates and disinhibits the motor cortex in intact humans. *Neuroreport*. 2003 Apr 15;14(5):773-6. PubMed PMID: 12692481. Epub 2003/04/15. eng.
32. Plewnia C, Hoppe J, Cohen LG, Gerloff C. Improved motor skill acquisition after selective stimulation of central norepinephrine. *Neurology*. 2004 Jun 8;62(11):2124-6. PubMed PMID: 15184632. Epub 2004/06/09. eng.
33. Gerdelat-Mas A, Loubinoux I, Tombari D, Rascol O, Chollet F, Simonetta-Moreau M. Chronic administration of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) paroxetine modulates human motor cortex excitability in healthy subjects. *NeuroImage*. 2005 Aug 15;27(2):314-22. PubMed PMID: 16019236. Epub 2005/07/16. eng.
34. Ilic TV, Korchounov A, Ziemann U. Complex modulation of human motor cortex excitability by the specific serotonin re-uptake inhibitor sertraline. *Neuroscience letters*. 2002 Feb 15;319(2):116-20. PubMed PMID: 11825684. Epub 2002/02/05. eng.
35. Awiszus F. TMS and threshold hunting. *Supplements to Clinical neurophysiology*. 2003;56:13-23. PubMed PMID: 14677378. Epub 2003/12/18. eng.
36. Qi F, Wu AD, Schweighofer N. Fast estimation of transcranial magnetic stimulation motor threshold. *Brain stimulation*. 2011 Jan;4(1):50-7. PubMed PMID: 21255756. Epub 2011/01/25. eng.
37. Rossini PM, Berardelli A, Deuschl G, Hallett M, Maertens de Noordhout AM, Paulus W, et al. Applications of magnetic cortical stimulation. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalography and clinical neurophysiology Supplement*. 1999;52:171-85. PubMed PMID: 10590986. Epub 1999/12/11. eng.
38. Siebner HR, Ziemann U. What is the threshold for developing and applying optimized procedures to determine the corticomotor threshold? *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2014 Jan;125(1):1-2. PubMed PMID: 23993679. Epub 2013/09/03. eng.

39. Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. 1952. Bulletin of mathematical biology. 1990;52(1-2):25-71; discussion 5-23. PubMed PMID: 2185861. Epub 1990/01/01. eng.
40. Douglas R, Martin K. Neocortex. In: Sheperd GM, editor. The synaptic organization of the brain. 4 ed. . New York: Oxford University Press; 1998. 459-509 p.
41. Chen R, Samii A, Canos M, Wassermann EM, Hallett M. Effects of phenytoin on cortical excitability in humans. Neurology. 1997 Sep;49(3):881-3. PubMed PMID: 9305361. Epub 1997/09/26. eng.
42. Lang N, Rothkegel H, Peckolt H, Deuschl G. Effects of lacosamide and carbamazepine on human motor cortex excitability: a double-blind, placebo-controlled transcranial magnetic stimulation study. Seizure. 2013 Nov;22(9):726-30. PubMed PMID: 23778157. Epub 2013/06/20. eng.
43. Mavrouidakis N, Caroyer JM, Brunko E, Zegers de Beyl D. Effects of diphenylhydantoin on motor potentials evoked with magnetic stimulation. Electroencephalography and clinical neurophysiology. 1994 Dec;93(6):428-33. PubMed PMID: 7529692. Epub 1994/12/01. eng.
44. Menzler K, Hermesen A, Balkenhol K, Duddek C, Bugiel H, Bauer S, et al. A common SCN1A splice-site polymorphism modifies the effect of carbamazepine on cortical excitability--a pharmacogenetic transcranial magnetic stimulation study. Epilepsia. 2014 Feb;55(2):362-9. PubMed PMID: 24417206. Epub 2014/01/15. eng.
45. Sommer M, Gileles E, Knappmeyer K, Rothkegel H, Polania R, Paulus W. Carbamazepine reduces short-interval interhemispheric inhibition in healthy humans. Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology. 2012 Feb;123(2):351-7. PubMed PMID: 21862399. Epub 2011/08/25. eng.
46. Tergau F, Wischer S, Somal HS, Nitsche MA, Mercer AJ, Paulus W, et al. Relationship between lamotrigine oral dose, serum level and its inhibitory effect on CNS: insights from transcranial magnetic stimulation. Epilepsy research. 2003 Sep;56(1):67-77. PubMed PMID: 14529954. Epub 2003/10/08. eng.

47. Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Annals of neurology*. 1996 Sep;40(3):367-78. PubMed PMID: 8797526. Epub 1996/09/01. eng.
48. Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Pennisi MA, Pilato F, Zito G, et al. Ketamine increases human motor cortex excitability to transcranial magnetic stimulation. *The Journal of physiology*. 2003 Mar 1;547(Pt 2):485-96. PubMed PMID: 12562932. Pubmed Central PMCID: PMC2342642. Epub 2003/02/04. eng.
49. Wankerl K, Weise D, Gentner R, Rumpf JJ, Classen J. L-type voltage-gated Ca<sup>2+</sup> channels: a single molecular switch for long-term potentiation/long-term depression-like plasticity and activity-dependent metaplasticity in humans. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2010 May 5;30(18):6197-204. PubMed PMID: 20445045. Epub 2010/05/07. eng.
50. Paulus W, Classen J, Cohen LG, Large CH, Di Lazzaro V, Nitsche M, et al. State of the art: Pharmacologic effects on cortical excitability measures tested by transcranial magnetic stimulation. *Brain stimulation*. 2008 Jul;1(3):151-63. PubMed PMID: 20633382. Epub 2008/07/01. eng.
51. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *The Journal of physiology*. 1993 Nov;471:501-19. PubMed PMID: 8120818. Pubmed Central PMCID: PMC1143973. Epub 1993/11/01. eng.
52. Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *The Journal of physiology*. 1996 Nov 1;496 ( Pt 3):873-81. PubMed PMID: 8930851. Pubmed Central PMCID: PMC1160871. Epub 1996/11/01. eng.
53. Vucic S, Howells J, Trevillion L, Kiernan MC. Assessment of cortical excitability using threshold tracking techniques. *Muscle & nerve*. 2006 Apr;33(4):477-86. PubMed PMID: 16315324. Epub 2005/11/30. eng.
54. Chen R. Interactions between inhibitory and excitatory circuits in the human motor cortex. *Exp Brain Res*. 2004 Jan;154(1):1-10. PubMed PMID: 14579004. Epub 2003/10/28. eng.

55. Siebner HR, Ziemann U. Das TMS-Buch, Kapitel 16: Kortikale Doppelpulsprotokolle, S. 167-176. Heidelberg: Springer Verlag; 2007.
56. Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, Profice P, Ranieri F, Ricci V, et al. Segregating two inhibitory circuits in human motor cortex at the level of GABAA receptor subtypes: a TMS study. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2007 Oct;118(10):2207-14. PubMed PMID: 17709293. Epub 2007/08/22. eng.
57. Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, Ranieri F, Ricci V, Profice P, et al. GABAA receptor subtype specific enhancement of inhibition in human motor cortex. *The Journal of physiology*. 2006 Sep 15;575(Pt 3):721-6. PubMed PMID: 16809358. Pubmed Central PMCID: PMC1995685. Epub 2006/07/01. eng.
58. Florian J, Muller-Dahlhaus M, Liu Y, Ziemann U. Inhibitory circuits and the nature of their interactions in the human motor cortex a pharmacological TMS study. *The Journal of physiology*. 2008 Jan 15;586(2):495-514. PubMed PMID: 17991698. Pubmed Central PMCID: PMC2375584. Epub 2007/11/10. eng.
59. Ilic TV, Meintzschel F, Cleff U, Ruge D, Kessler KR, Ziemann U. Short-interval paired-pulse inhibition and facilitation of human motor cortex: the dimension of stimulus intensity. *The Journal of physiology*. 2002 Nov 15;545(Pt 1):153-67. PubMed PMID: 12433957. Pubmed Central PMCID: PMC2290644. Epub 2002/11/16. eng.
60. Teo JT, Terranova C, Swayne O, Greenwood RJ, Rothwell JC. Differing effects of intracortical circuits on plasticity. *Exp Brain Res*. 2009 Mar;193(4):555-63. PubMed PMID: 19048237. Pubmed Central PMCID: PMC3019102. Epub 2008/12/03. eng.
61. Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Exp Brain Res*. 1996 Apr;109(1):127-35. PubMed PMID: 8740215. Epub 1996/04/01. eng.
62. McDonnell MN, Orekhov Y, Ziemann U. The role of GABA(B) receptors in intracortical inhibition in the human motor cortex. *Exp Brain Res*. 2006 Aug;173(1):86-93. PubMed PMID: 16489434. Epub 2006/02/21. eng.

63. Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *The Journal of physiology*. 1999 Jun 1;517 ( Pt 2):591-7. PubMed PMID: 10332104. Pubmed Central PMCID: PMC2269337. Epub 1999/05/20. eng.
64. Korchounov A, Ilic TV, Ziemann U. TMS-assisted neurophysiological profiling of the dopamine receptor agonist cabergoline in human motor cortex. *Journal of neural transmission* (Vienna, Austria : 1996). 2007 Feb;114(2):223-9. PubMed PMID: 16868794. Epub 2006/07/27. eng.
65. Ziemann U, Bruns D, Paulus W. Enhancement of human motor cortex inhibition by the dopamine receptor agonist pergolide: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Neuroscience letters*. 1996 Apr 26;208(3):187-90. PubMed PMID: 8733301. Epub 1996/04/26. eng.
66. Ziemann U, Tergau F, Bruns D, Baudewig J, Paulus W. Changes in human motor cortex excitability induced by dopaminergic and anti-dopaminergic drugs. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1997 Dec;105(6):430-7. PubMed PMID: 9448644. Epub 1998/02/04. eng.
67. Gilbert DL, Ridel KR, Sallee FR, Zhang J, Lipps TD, Wassermann EM. Comparison of the inhibitory and excitatory effects of ADHD medications methylphenidate and atomoxetine on motor cortex. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2006 Feb;31(2):442-9. PubMed PMID: 16034446. Epub 2005/07/22. eng.
68. Grundey J, Freznosa S, Klinker F, Lang N, Paulus W, Nitsche MA. Cortical excitability in smoking and not smoking individuals with and without nicotine. *Psychopharmacology*. 2013 Oct;229(4):653-64. PubMed PMID: 23644914. Epub 2013/05/07. eng.
69. Inghilleri M, Berardelli A, Marchetti P, Manfredi M. Effects of diazepam, baclofen and thiopental on the silent period evoked by transcranial magnetic stimulation in humans. *Exp Brain Res*. 1996 Jun;109(3):467-72. PubMed PMID: 8817277. Epub 1996/06/01. eng.

70. Mohammadi B, Krampfl K, Petri S, Bogdanova D, Kossev A, Bufler J, et al. Selective and nonselective benzodiazepine agonists have different effects on motor cortex excitability. *Muscle & nerve*. 2006 Jun;33(6):778-84. PubMed PMID: 16598788. Epub 2006/04/07. eng.
71. Schwenkreis P, Witscher K, Janssen F, Addo A, Dertwinkel R, Zenz M, et al. Influence of the N-methyl-D-aspartate antagonist memantine on human motor cortex excitability. *Neuroscience letters*. 1999 Aug 6;270(3):137-40. PubMed PMID: 10462113. Epub 1999/08/26. eng.
72. Ziemann U, Chen R, Cohen LG, Hallett M. Dextromethorphan decreases the excitability of the human motor cortex. *Neurology*. 1998 Nov;51(5):1320-4. PubMed PMID: 9818853. Epub 1998/11/18. eng.
73. Herwig U, Brauer K, Connemann B, Spitzer M, Schonfeldt-Lecuona C. Intracortical excitability is modulated by a norepinephrine-reuptake inhibitor as measured with paired-pulse transcranial magnetic stimulation. *Psychopharmacology*. 2002 Nov;164(2):228-32. PubMed PMID: 12404087. Epub 2002/10/31. eng.
74. Kirschner J, Moll GH, Fietzek UM, Heinrich H, Mall V, Berweck S, et al. Methylphenidate enhances both intracortical inhibition and facilitation in healthy adults. *Pharmacopsychiatry*. 2003 Mar-Apr;36(2):79-82. PubMed PMID: 12734766. Epub 2003/05/08. eng.
75. Ridding MC, Rothwell JC. Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nature reviews Neuroscience*. 2007 Jul;8(7):559-67. PubMed PMID: 17565358. Epub 2007/06/15. eng.
76. Huang YZ, Rothwell JC, Lu CS, Wang J, Weng YH, Lai SC, et al. The effect of continuous theta burst stimulation over premotor cortex on circuits in primary motor cortex and spinal cord. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2009 Apr;120(4):796-801. PubMed PMID: 19231274. Epub 2009/02/24. eng.
77. Huang YZ, Sommer M, Thickbroom G, Hamada M, Pascual-Leonne A, Paulus W, et al. Consensus: New methodologies for brain stimulation. *Brain stimulation*. 2009 Jan;2(1):2-13. PubMed PMID: 20633398. Pubmed Central PMCID: PMC5507351. Epub 2009/01/01. eng.

78. Suppa A, Huang YZ, Funke K, Ridding MC, Cheeran B, Di Lazzaro V, et al. Ten Years of Theta Burst Stimulation in Humans: Established Knowledge, Unknowns and Prospects. *Brain stimulation*. 2016 May-Jun;9(3):323-35. PubMed PMID: 26947241. Epub 2016/03/08. eng.
79. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of physiology*. 2000 Sep 15;527 Pt 3:633-9. PubMed PMID: 10990547. Pubmed Central PMCID: PMC2270099. Epub 2000/09/16. eng.
80. Nitsche MA, Paulus W. Transcranial direct current stimulation--update 2011. *Restorative neurology and neuroscience*. 2011;29(6):463-92. PubMed PMID: 22085959. Epub 2011/11/17. eng.
81. Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *The Journal of physiology*. 2003 Nov 15;553(Pt 1):293-301. PubMed PMID: 12949224. Pubmed Central PMCID: PMC2343495. Epub 2003/09/02. eng.
82. Nitsche MA, Grundey J, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W. Catecholaminergic consolidation of motor cortical neuroplasticity in humans. *Cerebral cortex (New York, NY : 1991)*. 2004 Nov;14(11):1240-5. PubMed PMID: 15142961. Epub 2004/05/15. eng.
83. Nitsche MA, Kuo MF, Karrasch R, Wachter B, Liebetanz D, Paulus W. Serotonin affects transcranial direct current-induced neuroplasticity in humans. *Biological psychiatry*. 2009 Sep 1;66(5):503-8. PubMed PMID: 19427633. Epub 2009/05/12. eng.
84. Bunse T, Wobrock T, Strube W, Padberg F, Palm U, Falkai P, et al. Motor cortical excitability assessed by transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders: a systematic review. *Brain stimulation*. 2014 Mar-Apr;7(2):158-69. PubMed PMID: 24472621. Epub 2014/01/30. eng.
85. Bajbouj M, Lisanby SH, Lang UE, Danker-Hopfe H, Heuser I, Neu P. Evidence for impaired cortical inhibition in patients with unipolar major depression. *Biological psychiatry*. 2006 Mar 1;59(5):395-400. PubMed PMID: 16197927. Epub 2005/10/04. eng.



86. Levinson AJ, Fitzgerald PB, Favalli G, Blumberger DM, Daigle M, Daskalakis ZJ. Evidence of cortical inhibitory deficits in major depressive disorder. *Biological psychiatry*. 2010 Mar 1;67(5):458-64. PubMed PMID: 19922906. Epub 2009/11/20. eng.
87. Maeda F, Keenan JP, Pascual-Leone A. Interhemispheric asymmetry of motor cortical excitability in major depression as measured by transcranial magnetic stimulation. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2000 Aug;177:169-73. PubMed PMID: 11026958. Epub 2000/10/12. eng.
88. Levinson AJ, Young LT, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. Cortical inhibitory dysfunction in bipolar disorder: a study using transcranial magnetic stimulation. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2007 Oct;27(5):493-7. PubMed PMID: 17873683. Epub 2007/09/18. eng.
89. Basavaraju R, Sanjay TN, Mehta UM, Muralidharan K, Thirthalli J. Cortical inhibition in symptomatic and remitted mania compared to healthy subjects: A cross-sectional study. *Bipolar disorders*. 2017 Dec;19(8):698-703. PubMed PMID: 28833861. Epub 2017/08/24. eng.
90. Hasan A, Nitsche MA, Rein B, Schneider-Axmann T, Guse B, Gruber O, et al. Dysfunctional long-term potentiation-like plasticity in schizophrenia revealed by transcranial direct current stimulation. *Behavioural brain research*. 2011 Oct 10;224(1):15-22. PubMed PMID: 21645555. Epub 2011/06/08. eng.
91. Hasan A, Wobrock T, Grefkes C, Labusga M, Levold K, Schneider-Axmann T, et al. Deficient inhibitory cortical networks in antipsychotic-naïve subjects at risk of developing first-episode psychosis and first-episode schizophrenia patients: a cross-sectional study. *Biological psychiatry*. 2012 Nov 1;72(9):744-51. PubMed PMID: 22502988. Epub 2012/04/17. eng.
92. Wobrock T, Schneider M, Kadovic D, Schneider-Axmann T, Ecker UK, Retz W, et al. Reduced cortical inhibition in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2008 Oct;105(1-3):252-61. PubMed PMID: 18625547. Epub 2008/07/16. eng.
93. Wobrock T, Schneider-Axmann T, Retz W, Rosler M, Kadovic D, Falkai P, et al. Motor circuit abnormalities in first-episode schizophrenia assessed with transcranial magnetic stimulation. *Pharmacopsychiatry*. 2009 Sep;42(5):194-201. PubMed PMID: 19724982. Epub 2009/09/03. eng.

94. Daskalakis ZJ, Christensen BK, Chen R, Fitzgerald PB, Zipursky RB, Kapur S. Evidence for impaired cortical inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. *Archives of general psychiatry*. 2002 Apr;59(4):347-54. PubMed PMID: 11926935. Epub 2002/04/03. eng.
95. Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ, Kulkarni J. A transcranial magnetic stimulation study of inhibitory deficits in the motor cortex in patients with schizophrenia. *Psychiatry research*. 2002 Feb 15;114(1):11-22. PubMed PMID: 11864806. Epub 2002/02/28. eng.
96. Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nature reviews Neuroscience*. 2005 Apr;6(4):312-24. PubMed PMID: 15803162. Epub 2005/04/02. eng.
97. Hashimoto T, Bazmi HH, Mirnics K, Wu Q, Sampson AR, Lewis DA. Conserved regional patterns of GABA-related transcript expression in the neocortex of subjects with schizophrenia. *The American journal of psychiatry*. 2008 Apr;165(4):479-89. PubMed PMID: 18281411. Pubmed Central PMCID: PMC2894608. Epub 2008/02/19. eng.
98. Benes FM, Lim B, Matzilevich D, Walsh JP, Subburaju S, Minns M. Regulation of the GABA cell phenotype in hippocampus of schizophrenics and bipolars. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007 Jun 12;104(24):10164-9. PubMed PMID: 17553960. Pubmed Central PMCID: PMC1888575. Epub 2007/06/08. eng.
99. Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA, Oxley TJ, de Castella A, Daskalakis ZJ, et al. A transcranial magnetic stimulation study of abnormal cortical inhibition in schizophrenia. *Psychiatry research*. 2003 Jun 15;118(3):197-207. PubMed PMID: 12834814. Epub 2003/07/02. eng.
100. Wobrock T, Hasan A, Malchow B, Wolff-Menzler C, Guse B, Lang N, et al. Increased cortical inhibition deficits in first-episode schizophrenia with comorbid cannabis abuse. *Psychopharmacology*. 2010 Feb;208(3):353-63. PubMed PMID: 19997844. Pubmed Central PMCID: PMC2806533. Epub 2009/12/10. eng.
101. Radhu N, Dominguez LG, Greenwood TA, Farzan F, Semeralul MO, Richter MA, et al. Investigating Cortical Inhibition in First-Degree Relatives and Probands in Schizophrenia.

Scientific reports. 2017 Feb 27;7:43629. PubMed PMID: 28240740. Pubmed Central PMCID: PMC5378912. Epub 2017/02/28. eng.

102. Hoegl T, Heinrich H, Barth W, Losel F, Moll GH, Kratz O. Time course analysis of motor excitability in a response inhibition task according to the level of hyperactivity and impulsivity in children with ADHD. PloS one. 2012;7(9):e46066. PubMed PMID: 23049936. Pubmed Central PMCID: PMC3457950. Epub 2012/10/11. eng.

103. Gilbert DL, Zhang J, Lipps TD, Natarajan N, Brandyberry J, Wang Z, et al. Atomoxetine treatment of ADHD in Tourette syndrome: reduction in motor cortex inhibition correlates with clinical improvement. Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology. 2007 Aug;118(8):1835-41. PubMed PMID: 17588810. Pubmed Central PMCID: PMC1978200. Epub 2007/06/26. eng.

104. Gilbert DL, Isaacs KM, Augusta M, Macneil LK, Mostofsky SH. Motor cortex inhibition: a marker of ADHD behavior and motor development in children. Neurology. 2011 Feb 15;76(7):615-21. PubMed PMID: 21321335. Pubmed Central PMCID: PMC3053341. Epub 2011/02/16. eng.

105. Moll GH, Heinrich H, Trott GE, Wirth S, Bock N, Rothenberger A. Children with comorbid attention-deficit-hyperactivity disorder and tic disorder: evidence for additive inhibitory deficits within the motor system. Annals of neurology. 2001 Mar;49(3):393-6. PubMed PMID: 11261515. Epub 2001/03/23. eng.

106. Wu SW, Gilbert DL, Shahana N, Huddleston DA, Mostofsky SH. Transcranial magnetic stimulation measures in attention-deficit/hyperactivity disorder. Pediatric neurology. 2012 Sep;47(3):177-85. PubMed PMID: 22883282. Pubmed Central PMCID: PMC3418513. Epub 2012/08/14. eng.

107. Moll GH, Heinrich H, Rothenberger A. [Transcranial magnetic stimulation in child and adolescent psychiatry: excitability of the motor system in tic disorders and/or attention deficit hyperactivity disorders]. Zeitschrift fur Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie. 2001 Nov;29(4):312-23. PubMed PMID: 11763610. Epub 2002/01/05. Transkranielle Magnetstimulation in der Kinder- und Jugendpsychiatrie: Exzitabilitat des motorischen Systems bei Tic-Storungen und/oder Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitatsstorungen. ger.

108. Buchmann J, Gierow W, Weber S, Hoepfner J, Klauer T, Benecke R, et al. Restoration of disturbed intracortical motor inhibition and facilitation in attention deficit hyperactivity disorder children by methylphenidate. *Biological psychiatry*. 2007 Nov 1;62(9):963-9. PubMed PMID: 17719015. Epub 2007/08/28. eng.
109. Hoepfner J, Neumeyer M, Wandschneider R, Herpertz SC, Gierow W, Haessler F, et al. Intracortical motor inhibition and facilitation in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*. 2008 Dec;115(12):1701-7. PubMed PMID: 18987776. Epub 2008/11/07. eng.
110. Hasan A, Schneider M, Schneider-Axmann T, Ruge D, Retz W, Rosler M, et al. A similar but distinctive pattern of impaired cortical excitability in first-episode schizophrenia and ADHD. *Neuropsychobiology*. 2013;67(2):74-83. PubMed PMID: 23295893. Epub 2013/01/09. eng.
111. Schneider M, Retz W, Freitag C, Irsch J, Graf P, Retz-Junginger P, et al. Impaired cortical inhibition in adult ADHD patients: a study with transcranial magnetic stimulation. *Journal of neural transmission Supplementum*. 2007 (72):303-9. PubMed PMID: 17982907. Epub 2007/11/07. eng.
112. Schneider MK, Retz W, Gougleris G, Verhoeven WM, Tulen JH, Rosler M. Effects of long-acting methylphenidate in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a study with paired-pulse transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychobiology*. 2011;64(4):195-201. PubMed PMID: 21912187. Epub 2011/09/14. eng.
113. Greenberg BD, Ziemann U, Cora-Locatelli G, Harmon A, Murphy DL, Keel JC, et al. Altered cortical excitability in obsessive-compulsive disorder. *Neurology*. 2000 Jan 11;54(1):142-7. PubMed PMID: 10636140. Epub 2000/01/15. eng.
114. Richter MA, de Jesus DR, Hoppenbrouwers S, Daigle M, Deluce J, Ravindran LN, et al. Evidence for cortical inhibitory and excitatory dysfunction in obsessive compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2012 Apr;37(5):1144-51. PubMed PMID: 22169948. Pubmed Central PMCID: PMC3306876. Epub 2011/12/16. eng.

115. Khedr EM, Elbeh KA, Elserogy Y, Khalifa HE, Ahmed MA, Hafez MH, et al. Motor cortical excitability in obsessive-compulsive disorder: Transcranial magnetic stimulation study. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology*. 2016 Apr;46(2):135-43. PubMed PMID: 27016878. Epub 2016/03/28. eng.
116. Greenberg BD, Ziemann U, Harmon A, Murphy DL, Wassermann EM. Decreased neuronal inhibition in cerebral cortex in obsessive-compulsive disorder on transcranial magnetic stimulation. *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):881-2. PubMed PMID: 9742988. Epub 1998/09/22. eng.
117. Mantovani A, Simpson HB, Fallon BA, Rossi S, Lisanby SH. Randomized sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *The international journal of neuropsychopharmacology*. 2010 Mar;13(2):217-27. PubMed PMID: 19691873. Epub 2009/08/21. eng.
118. Mantovani A, Lisanby SH, Pieraccini F, Olivelli M, Castrogiovanni P, Rossi S. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). *The international journal of neuropsychopharmacology*. 2006 Feb;9(1):95-100. PubMed PMID: 15982444. Epub 2005/06/29. eng.
119. Mantovani A, Rossi S, Bassi BD, Simpson HB, Fallon BA, Lisanby SH. Modulation of motor cortex excitability in obsessive-compulsive disorder: an exploratory study on the relations of neurophysiology measures with clinical outcome. *Psychiatry research*. 2013 Dec 30;210(3):1026-32. PubMed PMID: 24064461. Epub 2013/09/26. eng.
120. Heise KF, Steven B, Liuzzi G, Thomalla G, Jonas M, Muller-Vahl K, et al. Altered modulation of intracortical excitability during movement preparation in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain : a journal of neurology*. 2010 Feb;133(Pt 2):580-90. PubMed PMID: 20008030. Epub 2009/12/17. eng.
121. Orth M, Rothwell JC. Motor cortex excitability and comorbidity in Gilles de la Tourette syndrome. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2009 Jan;80(1):29-34. PubMed PMID: 18931001. Epub 2008/10/22. eng.

122. Gilbert DL, Sallee FR, Zhang J, Lipps TD, Wassermann EM. Transcranial magnetic stimulation-evoked cortical inhibition: a consistent marker of attention-deficit/hyperactivity disorder scores in tourette syndrome. *Biological psychiatry*. 2005 Jun 15;57(12):1597-600. PubMed PMID: 15953499. Epub 2005/06/15. eng.
123. Orth M, Amann B, Robertson MM, Rothwell JC. Excitability of motor cortex inhibitory circuits in Tourette syndrome before and after single dose nicotine. *Brain : a journal of neurology*. 2005 Jun;128(Pt 6):1292-300. PubMed PMID: 15774505. Epub 2005/03/19. eng.
124. Gilbert DL, Bansal AS, Sethuraman G, Sallee FR, Zhang J, Lipps T, et al. Association of cortical disinhibition with tic, ADHD, and OCD severity in Tourette syndrome. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2004 Apr;19(4):416-25. PubMed PMID: 15077239. Epub 2004/04/13. eng.
125. Ziemann U, Paulus W, Rothenberger A. Decreased motor inhibition in Tourette's disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation. *The American journal of psychiatry*. 1997 Sep;154(9):1277-84. PubMed PMID: 9286189. Epub 1997/09/01. eng.
126. Orth M, Munchau A, Rothwell JC. Corticospinal system excitability at rest is associated with tic severity in tourette syndrome. *Biological psychiatry*. 2008 Aug 1;64(3):248-51. PubMed PMID: 18243162. Epub 2008/02/05. eng.
127. Orth M. Transcranial magnetic stimulation in Gilles de la Tourette syndrome. *Journal of psychosomatic research*. 2009 Dec;67(6):591-8. PubMed PMID: 19913663. Epub 2009/11/17. eng.
128. Pepes SE, Draper A, Jackson GM, Jackson SR. Effects of age on motor excitability measures from children and adolescents with Tourette syndrome. *Developmental cognitive neuroscience*. 2016 Jun;19:78-86. PubMed PMID: 26934638. Epub 2016/03/05. eng.
129. Conte A, Attilia ML, Gilio F, Iacovelli E, Frasca V, Bettolo CM, et al. Acute and chronic effects of ethanol on cortical excitability. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2008 Mar;119(3):667-74. PubMed PMID: 18083628. Epub 2007/12/18. eng.

130. Loheswaran G, Barr MS, Zomorodi R, Rajji TK, Blumberger DM, Le Foll B, et al. Alcohol Impairs N100 Response to Dorsolateral Prefrontal Cortex Stimulation. *Scientific reports*. 2018 Feb 21;8(1):3428. PubMed PMID: 29467392. Pubmed Central PMCID: PMC5821878. Epub 2018/02/23. eng.
131. Muralidharan K, Venkatasubramanian G, Pal PK, Benegal V. Abnormalities in cortical and transcallosal inhibitory mechanisms in subjects at high risk for alcohol dependence: a TMS study. *Addiction biology*. 2008 Sep;13(3-4):373-9. PubMed PMID: 18422835. Epub 2008/04/22. eng.
132. Nardone R, Bergmann J, Kronbichler M, Caleri F, Lochner P, Tezzon F, et al. Altered motor cortex excitability to magnetic stimulation in alcohol withdrawal syndrome. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2010 Apr;34(4):628-32. PubMed PMID: 20102563. Epub 2010/01/28. eng.
133. Ziemann U, Lonnecker S, Paulus W. Inhibition of human motor cortex by ethanol. A transcranial magnetic stimulation study. *Brain : a journal of neurology*. 1995 Dec;118 ( Pt 6):1437-46. PubMed PMID: 8595475. Epub 1995/12/01. eng.
134. Goodman MS, Bridgman AC, Rabin RA, Blumberger DM, Rajji TK, Daskalakis ZJ, et al. Differential effects of cannabis dependence on cortical inhibition in patients with schizophrenia and non-psychiatric controls. *Brain stimulation*. 2017 Mar - Apr;10(2):275-82. PubMed PMID: 27964871. Epub 2016/12/15. eng.
135. Fitzgerald PB, Williams S, Daskalakis ZJ. A transcranial magnetic stimulation study of the effects of cannabis use on motor cortical inhibition and excitability. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2009 Oct;34(11):2368-75. PubMed PMID: 19571796. Epub 2009/07/03. eng.
136. Hanlon CA, DeVries W, Dowdle LT, West JA, Siekman B, Li X, et al. A comprehensive study of sensorimotor cortex excitability in chronic cocaine users: Integrating TMS and functional MRI data. *Drug and alcohol dependence*. 2015 Dec 1;157:28-35. PubMed PMID: 26541870. Pubmed Central PMCID: PMC4899825. Epub 2015/11/07. eng.

137. Sundaresan K, Ziemann U, Stanley J, Boutros N. Cortical inhibition and excitation in abstinent cocaine-dependent patients: a transcranial magnetic stimulation study. *Neuroreport*. 2007 Feb 12;18(3):289-92. PubMed PMID: 17314673. Epub 2007/02/23. eng.
138. Boutros NN, Lisanby SH, McClain-Furmanski D, Oliwa G, Gooding D, Kosten TR. Cortical excitability in cocaine-dependent patients: a replication and extension of TMS findings. *Journal of psychiatric research*. 2005 May;39(3):295-302. PubMed PMID: 15725428. Epub 2005/02/24. eng.
139. Boutros NN, Lisanby SH, Tokuno H, Torello MW, Campbell D, Berman R, et al. Elevated motor threshold in drug-free, cocaine-dependent patients assessed with transcranial magnetic stimulation. *Biological psychiatry*. 2001 Feb 15;49(4):369-73. PubMed PMID: 11239908. Epub 2001/03/10. eng.
140. Lang N, Hasan A, Sueske E, Paulus W, Nitsche MA. Cortical hypoexcitability in chronic smokers? A transcranial magnetic stimulation study. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2008 Sep;33(10):2517-23. PubMed PMID: 18059439. Epub 2007/12/07. eng.
141. Hallett M, Rothwell J. Milestones in clinical neurophysiology. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2011 May;26(6):958-67. PubMed PMID: 21626542. Pubmed Central PMCID: PMC3105364. Epub 2011/06/01. eng.
142. Peterchev AV, Wagner TA, Miranda PC, Nitsche MA, Paulus W, Lisanby SH, et al. Fundamentals of transcranial electric and magnetic stimulation dose: definition, selection, and reporting practices. *Brain stimulation*. 2012 Oct;5(4):435-53. PubMed PMID: 22305345. Pubmed Central PMCID: PMC3346863. Epub 2012/02/07. eng.
143. Hamada M, Rothwell JC. Neurophysiology of rTMS: Important Caveats When Interpreting the Results of Therapeutic Interventions. In: Platz T, editor. *Therapeutic rTMS in Neurology: Principles, Evidence, and Practice Recommendations*. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 1-10.
144. Ridding MC, Ziemann U. Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects. *The Journal of physiology*. 2010 Jul 1;588(Pt



13):2291-304. PubMed PMID: 20478978. Pubmed Central PMCID: PMC2915507. Epub 2010/05/19. eng.

145. Kleim JA, Chan S, Pringle E, Schallert K, Procaccio V, Jimenez R, et al. BDNF val66met polymorphism is associated with modified experience-dependent plasticity in human motor cortex. *Nature neuroscience*. 2006 Jun;9(6):735-7. PubMed PMID: 16680163. Epub 2006/05/09. eng.

146. Bramham CR. Local protein synthesis, actin dynamics, and LTP consolidation. *Current opinion in neurobiology*. 2008 Oct;18(5):524-31. PubMed PMID: 18834940. Epub 2008/10/07. eng.

147. Lu B. BDNF and activity-dependent synaptic modulation. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, NY)*. 2003 Mar-Apr;10(2):86-98. PubMed PMID: 12663747. Pubmed Central PMCID: PMC5479144. Epub 2003/03/29. eng.

148. Opitz A, Paulus W, Will S, Antunes A, Thielscher A. Determinants of the electric field during transcranial direct current stimulation. *NeuroImage*. 2015 Apr 1;109:140-50. PubMed PMID: 25613437. Epub 2015/01/24. eng.

149. McGregor KM, Carpenter H, Kleim E, Sudhyadhom A, White KD, Butler AJ, et al. Motor map reliability and aging: a TMS/fMRI study. *Exp Brain Res*. 2012 May;219(1):97-106. PubMed PMID: 22466408. Epub 2012/04/03. eng.

150. Muller-Dahlhaus JF, Orekhov Y, Liu Y, Ziemann U. Interindividual variability and age-dependency of motor cortical plasticity induced by paired associative stimulation. *Exp Brain Res*. 2008 May;187(3):467-75. PubMed PMID: 18320180. Epub 2008/03/06. eng.

151. Fathi D, Ueki Y, Mima T, Koganemaru S, Nagamine T, Tawfik A, et al. Effects of aging on the human motor cortical plasticity studied by paired associative stimulation. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2010 Jan;121(1):90-3. PubMed PMID: 19910248. Epub 2009/11/17. eng.

152. Tecchio F, Zappasodi F, Pasqualetti P, Gennaro L, Pellicciari MC, Ercolani M, et al. Age dependence of primary motor cortex plasticity induced by paired associative stimulation.

Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology. 2008 Mar;119(3):675-82. PubMed PMID: 18178522. Epub 2008/01/08. eng.

153. Todd G, Kimber TE, Ridding MC, Semmler JG. Reduced motor cortex plasticity following inhibitory rTMS in older adults. Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology. 2010 Mar;121(3):441-7. PubMed PMID: 20071228. Epub 2010/01/15. eng.

154. Bhandari A, Radhu N, Farzan F, Mulsant BH, Rajji TK, Daskalakis ZJ, et al. A meta-analysis of the effects of aging on motor cortex neurophysiology assessed by transcranial magnetic stimulation. Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology. 2016 Aug;127(8):2834-45. PubMed PMID: 27417060. Pubmed Central PMCID: PMC4956500. Epub 2016/07/16. eng.

155. Fumagalli M, Vergari M, Pasqualetti P, Marceglia S, Mameli F, Ferrucci R, et al. Brain switches utilitarian behavior: does gender make the difference? PloS one. 2010 Jan 25;5(1):e8865. PubMed PMID: 20111608. Pubmed Central PMCID: PMC2810338. Epub 2010/01/30. eng.

156. Hattemer K, Knake S, Reis J, Oertel WH, Rosenow F, Hamer HM. Cyclical excitability of the motor cortex in patients with catamenial epilepsy: a transcranial magnetic stimulation study. Seizure. 2006 Dec;15(8):653-7. PubMed PMID: 16919975. Epub 2006/08/22. eng.

157. Hattemer K, Knake S, Reis J, Rochon J, Oertel WH, Rosenow F, et al. Excitability of the motor cortex during ovulatory and anovulatory cycles: a transcranial magnetic stimulation study. Clinical endocrinology. 2007 Mar;66(3):387-93. PubMed PMID: 17302873. Epub 2007/02/17. eng.

158. Smith MJ, Keel JC, Greenberg BD, Adams LF, Schmidt PJ, Rubinow DA, et al. Menstrual cycle effects on cortical excitability. Neurology. 1999 Dec 10;53(9):2069-72. PubMed PMID: 10599783. Epub 1999/12/22. eng.

159. Smith MJ, Adams LF, Schmidt PJ, Rubinow DR, Wassermann EM. Effects of ovarian hormones on human cortical excitability. Annals of neurology. 2002 May;51(5):599-603. PubMed PMID: 12112106. Epub 2002/07/12. eng.

160. Inghilleri M, Conte A, Curra A, Frasca V, Lorenzano C, Berardelli A. Ovarian hormones and cortical excitability. An rTMS study in humans. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2004 May;115(5):1063-8. PubMed PMID: 15066531. Epub 2004/04/07. eng.
161. Sale MV, Ridding MC, Nordstrom MA. Factors influencing the magnitude and reproducibility of corticomotor excitability changes induced by paired associative stimulation. *Exp Brain Res*. 2007 Aug;181(4):615-26. PubMed PMID: 17487476. Epub 2007/05/10. eng.
162. Lang N, Rothkegel H, Reiber H, Hasan A, Sueske E, Tergau F, et al. Circadian modulation of GABA-mediated cortical inhibition. *Cerebral cortex (New York, NY : 1991)*. 2011 Oct;21(10):2299-306. PubMed PMID: 21350047. Epub 2011/02/26. eng.
163. Sale MV, Ridding MC, Nordstrom MA. Cortisol inhibits neuroplasticity induction in human motor cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2008 Aug 13;28(33):8285-93. PubMed PMID: 18701691. Epub 2008/08/15. eng.
164. Cirillo J, Lavender AP, Ridding MC, Semmler JG. Motor cortex plasticity induced by paired associative stimulation is enhanced in physically active individuals. *The Journal of physiology*. 2009 Dec 15;587(Pt 24):5831-42. PubMed PMID: 19858227. Pubmed Central PMCID: PMC2808543. Epub 2009/10/28. eng.
165. Xiong J, Ma L, Wang B, Narayana S, Duff EP, Egan GF, et al. Long-term motor training induced changes in regional cerebral blood flow in both task and resting states. *NeuroImage*. 2009 Mar 1;45(1):75-82. PubMed PMID: 19100845. Pubmed Central PMCID: PMC2672588. Epub 2008/12/23. eng.
166. Swain RA, Harris AB, Wiener EC, Dutka MV, Morris HD, Theien BE, et al. Prolonged exercise induces angiogenesis and increases cerebral blood volume in primary motor cortex of the rat. *Neuroscience*. 2003;117(4):1037-46. PubMed PMID: 12654355. Epub 2003/03/26. eng.
167. Klintsova AY, Dickson E, Yoshida R, Greenough WT. Altered expression of BDNF and its high-affinity receptor TrkB in response to complex motor learning and moderate exercise. *Brain research*. 2004 Nov 26;1028(1):92-104. PubMed PMID: 15518646. Epub 2004/11/03. eng.

168. Stefan K, Wycislo M, Classen J. Modulation of associative human motor cortical plasticity by attention. *Journal of neurophysiology*. 2004 Jul;92(1):66-72. PubMed PMID: 14724259. Epub 2004/01/16. eng.
169. Conte A, Gilio F, Iezzi E, Frasca V, Inghilleri M, Berardelli A. Attention influences the excitability of cortical motor areas in healthy humans. *Exp Brain Res*. 2007 Sep;182(1):109-17. PubMed PMID: 17516055. Epub 2007/05/23. eng.
170. Conte A, Belvisi D, Iezzi E, Mari F, Inghilleri M, Berardelli A. Effects of attention on inhibitory and facilitatory phenomena elicited by paired-pulse transcranial magnetic stimulation in healthy subjects. *Exp Brain Res*. 2008 Apr;186(3):393-9. PubMed PMID: 18214454. Epub 2008/01/25. eng.
171. Antal A, Terney D, Poreisz C, Paulus W. Towards unravelling task-related modulations of neuroplastic changes induced in the human motor cortex. *The European journal of neuroscience*. 2007 Nov;26(9):2687-91. PubMed PMID: 17970738. Epub 2007/11/01. eng.
172. Ziemann U, Ilic TV, Pauli C, Meintzschel F, Ruge D. Learning modifies subsequent induction of long-term potentiation-like and long-term depression-like plasticity in human motor cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2004 Feb 18;24(7):1666-72. PubMed PMID: 14973238. Epub 2004/02/20. eng.
173. Stefan K, Wycislo M, Gentner R, Schramm A, Naumann M, Reiners K, et al. Temporary occlusion of associative motor cortical plasticity by prior dynamic motor training. *Cerebral cortex (New York, NY : 1991)*. 2006 Mar;16(3):376-85. PubMed PMID: 15930370. Epub 2005/06/03. eng.
174. Rosenkranz K, Kacar A, Rothwell JC. Differential modulation of motor cortical plasticity and excitability in early and late phases of human motor learning. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2007 Oct 31;27(44):12058-66. PubMed PMID: 17978047. Epub 2007/11/06. eng.
175. Gentner R, Wankerl K, Reinsberger C, Zeller D, Classen J. Depression of human corticospinal excitability induced by magnetic theta-burst stimulation: evidence of rapid

polarity-reversing metaplasticity. *Cerebral cortex* (New York, NY : 1991). 2008 Sep;18(9):2046-53. PubMed PMID: 18165282. Epub 2008/01/01. eng.

176. Iezzi E, Conte A, Suppa A, Agostino R, Dinapoli L, Scontrini A, et al. Phasic voluntary movements reverse the aftereffects of subsequent theta-burst stimulation in humans. *Journal of neurophysiology*. 2008 Oct;100(4):2070-6. PubMed PMID: 18753328. Epub 2008/08/30. eng.

177. Huang YZ, Rothwell JC, Edwards MJ, Chen RS. Effect of physiological activity on an NMDA-dependent form of cortical plasticity in human. *Cerebral cortex* (New York, NY : 1991). 2008 Mar;18(3):563-70. PubMed PMID: 17573373. Epub 2007/06/19. eng.

178. Strube W, Bunse T, Nitsche MA, Wobrock T, Aborowa R, Misewitsch K, et al. Smoking restores impaired LTD-like plasticity in schizophrenia: a transcranial direct current stimulation study. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2015 Mar;40(4):822-30. PubMed PMID: 25308351. Pubmed Central PMCID: PMC4330512. Epub 2014/10/14. eng.

179. Thirugnanasambandam N, Grundey J, Adam K, Drees A, Skwirba AC, Lang N, et al. Nicotinic impact on focal and non-focal neuroplasticity induced by non-invasive brain stimulation in non-smoking humans. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2011 Mar;36(4):879-86. PubMed PMID: 21160466. Pubmed Central PMCID: PMC3055731. Epub 2010/12/17. eng.

180. Specterman M, Bhuiya A, Kuppuswamy A, Strutton PH, Catley M, Davey NJ. The effect of an energy drink containing glucose and caffeine on human corticospinal excitability. *Physiology & behavior*. 2005 Jan 17;83(5):723-8. PubMed PMID: 15639157. Epub 2005/01/11. eng.

181. Orth M, Amann B, Ratnaraj N, Patsalos PN, Rothwell JC. Caffeine has no effect on measures of cortical excitability. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2005 Feb;116(2):308-14. PubMed PMID: 15661109. Epub 2005/01/22. eng.

182. de Carvalho M, Marcelino E, de Mendonca A. Electrophysiological studies in healthy subjects involving caffeine. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2010;20 Suppl 1:S63-9. PubMed PMID: 20164574. Epub 2010/02/19. eng.
183. Reid CS, Serrien DJ. Handedness and the excitability of cortical inhibitory circuits. *Behavioural brain research*. 2012 Apr 21;230(1):144-8. PubMed PMID: 22343128. Epub 2012/02/22. eng.
184. Wiethoff S, Hamada M, Rothwell JC. Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex. *Brain stimulation*. 2014 May-Jun;7(3):468-75. PubMed PMID: 24630848. Epub 2014/03/19. eng.
185. Lopez-Alonso V, Fernandez-Del-Olmo M, Costantini A, Gonzalez-Henriquez JJ, Cheeran B. Intra-individual variability in the response to anodal transcranial direct current stimulation. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2015 Dec;126(12):2342-7. PubMed PMID: 25922127. Epub 2015/04/30. eng.
186. Strube W, Bunse T, Nitsche MA, Nikolaeva A, Palm U, Padberg F, et al. Bidirectional variability in motor cortex excitability modulation following 1 mA transcranial direct current stimulation in healthy participants. *Physiological reports*. 2016 Aug;4(15). PubMed PMID: 27495298. Pubmed Central PMCID: PMC4985549. Epub 2016/08/09. eng.
187. Nordmann G, Azorina V, Langguth B, Schecklmann M. A systematic review of non-motor rTMS induced motor cortex plasticity. *Frontiers in human neuroscience*. 2015;9:416. PubMed PMID: 26257632. Pubmed Central PMCID: PMC4508515. Epub 2015/08/11. eng.
188. Lopez-Alonso V, Cheeran B, Rio-Rodriguez D, Fernandez-Del-Olmo M. Inter-individual variability in response to non-invasive brain stimulation paradigms. *Brain stimulation*. 2014 May-Jun;7(3):372-80. PubMed PMID: 24630849. Epub 2014/03/19. eng.
189. Hamada M, Murase N, Hasan A, Balaratnam M, Rothwell JC. The role of interneuron networks in driving human motor cortical plasticity. *Cerebral cortex (New York, NY : 1991)*. 2013 Jul;23(7):1593-605. PubMed PMID: 22661405. Epub 2012/06/05. eng.

190. Wassermann EM. Variation in the response to transcranial magnetic brain stimulation in the general population. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2002 Jul;113(7):1165-71. PubMed PMID: 12088713. Epub 2002/06/29. eng.
191. Orth M, Snijders AH, Rothwell JC. The variability of intracortical inhibition and facilitation. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2003 Dec;114(12):2362-9. PubMed PMID: 14652096. Epub 2003/12/04. eng.
192. Du X, Summerfelt A, Chiappelli J, Holcomb HH, Hong LE. Individualized brain inhibition and excitation profile in response to paired-pulse TMS. *Journal of motor behavior*. 2014;46(1):39-48. PubMed PMID: 24246068. Pubmed Central PMCID: PMC4038908. Epub 2013/11/20. eng.
193. Hermesen AM, Haag A, Duddek C, Balkenhol K, Bugiel H, Bauer S, et al. Test-retest reliability of single and paired pulse transcranial magnetic stimulation parameters in healthy subjects. *Journal of the neurological sciences*. 2016 Mar 15;362:209-16. PubMed PMID: 26944150. Epub 2016/03/06. eng.
194. Christie A, Fling B, Crews RT, Mulwitz LA, Kamen G. Reliability of motor-evoked potentials in the ADM muscle of older adults. *Journal of neuroscience methods*. 2007 Aug 30;164(2):320-4. PubMed PMID: 17588673. Epub 2007/06/26. eng.
195. Maeda F, Gangitano M, Thall M, Pascual-Leone A. Inter- and intra-individual variability of paired-pulse curves with transcranial magnetic stimulation (TMS). *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2002 Mar;113(3):376-82. PubMed PMID: 11897538. Epub 2002/03/19. eng.
196. Pfutze M, Reis J, Haag A, John D, Hattemer K, Oertel WH, et al. Lack of differences of motorcortical excitability in the morning as compared to the evening in juvenile myoclonic epilepsy--a study using transcranial magnetic stimulation. *Epilepsy research*. 2007 May;74(2-3):239-42. PubMed PMID: 17448635. Epub 2007/04/24. eng.
197. Di Lazzaro V, Rothwell JC. Corticospinal activity evoked and modulated by non-invasive stimulation of the intact human motor cortex. *The Journal of physiology*. 2014 Oct

1;592(19):4115-28. PubMed PMID: 25172954. Pubmed Central PMCID: PMC4215763. Epub 2014/08/31. eng.

198. Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Kujirai T. Short latency intracortical inhibition: one of the most popular tools in human motor neurophysiology. *The Journal of physiology*. 2009 Jan 15;587(1):11-2. PubMed PMID: 18955377. Pubmed Central PMCID: PMC2670014. Epub 2008/10/29. eng.

199. Strube W, Bunse T, Malchow B, Hasan A. Efficacy and interindividual variability in motor-cortex plasticity following anodal tDCS and paired-associative stimulation. *Neural plasticity*. 2015;2015:530423. PubMed PMID: 25866683. Pubmed Central PMCID: PMC4381571. Epub 2015/04/14. eng.

200. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971 Mar;9(1):97-113. PubMed PMID: 5146491. Epub 1971/03/01. eng.

201. Fagerstrom KO. Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. *Addictive behaviors*. 1978;3(3-4):235-41. PubMed PMID: 735910. Epub 1978/01/01. eng.

202. Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Saturno E, Pilato F, Insola A, et al. Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in conscious humans. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1998 Oct;109(5):397-401. PubMed PMID: 9851296. Epub 1998/12/16. eng.

203. Cicchetti DV. Guidelines, criteria, and rules of thumb for evaluating normed and standardized assessment instruments in psychology. *Psychological Assessment*. 1994;6(4):284-90. PubMed PMID: 1995-15835-001.

204. Murtagh F, Legendre P. Ward's Hierarchical Agglomerative Clustering Method: Which Algorithms Implement Ward's Criterion? *Journal of Classification*. 2014 2014/10/01;31(3):274-95.

205. Yim O, Ramdeen KT. Hierarchical cluster analysis: comparison of three linkage measures and application to psychological data. *Quant. Methods. Psychol.* 11:8–21. 2015.



206. Sanger TD, Garg RR, Chen R. Interactions between two different inhibitory systems in the human motor cortex. *The Journal of physiology*. 2001 Jan 15;530(Pt 2):307-17. PubMed PMID: 11208978. Pubmed Central PMCID: PMC2278414. Epub 2001/02/24. eng.
207. Schafer M, Biesecker JC, Schulze-Bonhage A, Ferbert A. Transcranial magnetic double stimulation: influence of the intensity of the conditioning stimulus. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1997 Dec;105(6):462-9. PubMed PMID: 9448648. Epub 1998/02/04. eng.
208. Labruna L, Jamil A, Fresnoza S, Batsikadze G, Kuo MF, Vanderschelden B, et al. Efficacy of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation is Related to Sensitivity to Transcranial Magnetic Stimulation. *Brain stimulation*. 2016 Jan-Feb;9(1):8-15. PubMed PMID: 26493498. Pubmed Central PMCID: PMC4724228. Epub 2015/10/24. eng.
209. Hinder MR, Goss EL, Fujiyama H, Canty AJ, Garry MI, Rodger J, et al. Inter- and Intra-individual variability following intermittent theta burst stimulation: implications for rehabilitation and recovery. *Brain stimulation*. 2014 May-Jun;7(3):365-71. PubMed PMID: 24507574. Epub 2014/02/11. eng.
210. Puri R, Hinder MR, Fujiyama H, Gomez R, Carson RG, Summers JJ. Duration-dependent effects of the BDNF Val66Met polymorphism on anodal tDCS induced motor cortex plasticity in older adults: a group and individual perspective. *Frontiers in aging neuroscience*. 2015;7:107. PubMed PMID: 26097454. Pubmed Central PMCID: PMC4456583. Epub 2015/06/23. eng.
211. Lahr J, Passmann S, List J, Vach W, Floel A, Kloppel S. Effects of Different Analysis Strategies on Paired Associative Stimulation. A Pooled Data Analysis from Three Research Labs. *PloS one*. 2016;11(5):e0154880. PubMed PMID: 27144307. Pubmed Central PMCID: PMC4856316. Epub 2016/05/06. eng.
212. Nakamura K, Groiss SJ, Hamada M, Enomoto H, Kadowaki S, Abe M, et al. Variability in Response to Quadripulse Stimulation of the Motor Cortex. *Brain stimulation*. 2016 Nov - Dec;9(6):859-66. PubMed PMID: 27692928. Epub 2016/10/04. eng.

## 6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Korrelationen zwischen beiden Messungen für die RMT, S1mV und die MEP- Amplituden.	S. 36
Abbildung 2:	Histogramme für RMT, S1mV und MEPs für beide Experimente.	S. 37
Abbildung 3:	Verlauf der SICI und ICF für beide Experimente ausgedrückt relativ zum Testpuls.	S. 38
Abbildung 4:	Korrelationen zwischen beiden Messungen für die 2 ms, 3 ms, 7 ms, 9 ms und 12 ms.	S. 40
Abbildung 5:	Histogramme für 2 ms, 3 ms, 7 ms, 9 ms und 12 ms ausgedrückt als % vom Testpuls für beide Experimente.	S. 41
Abbildung 6:	Verlauf der SICI und ICF für die 4 Cluster ausgedrückt relativ zum Testpuls. Fehlerbalken stellen den SEM dar.	S. 45

## 7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Soziodemographische Daten.	S. 28
Tabelle 2:	Konfiguration der SICI-und ICF-Pulse.	S. 31
Tabelle 3:	Soziodemographische Daten der Stichprobe.	S.34
Tabelle 4:	Vergleich der Einzelpulsmessungen.	S. 34
Tabelle 5:	Reliabilitätsanalysen für die Einzelpulsmessungen.	S. 35
Tabelle 6:	Mittelwerte der Doppelpulsparameter für beide Experimente.	S. 38
Tabelle 7:	Reliabilitätsanalysen für die Doppelpulsmessungen.	S. 39
Tabelle 8:	Verteilung der Messwerte getrennt nach inhibitorischer und fazilitatorischer Reaktion.	S. 42
Tabelle 9:	Deskriptive Statistiken der Einzel- und Doppelpulsmessungen für die gemittelten Werte aus beiden Experimenten.	S. 42
Tabelle 10:	Untersuchung des Einflusses des Faktors Geschlecht.	S. 43
Tabelle 11:	Untersuchung des Einflusses des Faktors Rauchen.	S. 43
Tabelle 12:	Korrelationen zwischen der Variable Alter und den physiologischen Variablen.	S. 44
Tabelle 13:	Deskriptive Statistiken der Doppelpulswerte für die vier Cluster.	S. 44
Tabelle 14:	Einfaktorielle ANOVA zwischen den 4 Clustern.	S. 46
Tabelle 15:	Ergebnisse des Einstichproben-t-Test für Cluster 1.	S. 47

Tabelle 16:	Ergebnisse des Einstichproben-t-Test für Cluster 2.	S. 47
Tabelle 17:	Ergebnisse des Einstichproben-t-Test für Cluster 3.	S. 48
Tabelle 18:	Ergebnisse des Einstichproben-t-Test für Cluster 4.	S. 48

## **8 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ganz besonders danke ich Herrn PD Dr. med. Alkomiet Hasan für die Überlassung dieses Themas, die exzellente Betreuung und die Bereitschaft, mir mit großer Fachkenntnis intensiv und jederzeit zur Seite zu stehen.

Ebenso bedanke ich mich bei meinen Kolleginnen und Kollegen der Forschungs-AG PD Dr. Hasan für die tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung verschiedener Hirnstimulationen und die vielen, sehr hilfreichen Ratschläge.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie sowie meiner Freundin, die mich während meiner gesamten Arbeit unterstützt und motiviert haben.

## 9 Lebenslauf

### Persönliche Angaben

Name	Tilman Bunse
Geburtsdatum	28.04.1984
Geburtsort	Bottrop
Staatsbürgerschaft	Deutsch

### Schulzeit

06/1990-06/1994	Matthias-Claudius-Grundschule, Kirchhellen
08/1994-06/2003	Vestisches Gymnasium Kirchhellen, Abschluss mit dem Abitur

### Ausbildung

09/2003-07/2004	Zivildienst in der Pflege der geriatrischen Abteilung des St. Antonius-Krankenhauses Kirchhellen
10/2004 – 02/2005	Gasthörer an der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und Besuch von Chemie-, Biochemie- und Physikrepetitorien
03/2005-06/2005	Ausbildung zum Rettungssanitäter an der Johanniterakademie in Münster

### Studium

09/2005 - 08/2011	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Innsbruck
-------------------	---

### Beruf

Seit 12/2011	Assistenzarzt in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie an der Ludwig-Maximilians Universität München
Zwischenzeitlich von 02/2016 – 02/2017	Assistenzarzt in der Neurologie der Schön-Klinik Bad Aibling im Rahmen der psychiatrischen Facharztweiterbildung

## 10 Publikationsverzeichnis

1. Freund MC, Petersen J, Goder KC, **Bunse T**, Wiedermann F, Glodny B. Systemic air embolism during percutaneous core needle biopsy of the lung: frequency and risk factors. BMC pulmonary medicine. 2012 Feb 6;12:2.
2. Hasan A, Bergener T, Nitsche MA, Strube W, **Bunse T**, Falkai P, et al. Impairments of motor-cortex responses to unilateral and bilateral direct current stimulation in schizophrenia. Frontiers in psychiatry. 2013;4:121.
3. **Bunse T**, Wobrock T, Strube W, Padberg F, Palm U, Falkai P, et al. Motor cortical excitability assessed by transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders: a systematic review. Brain stimulation. 2014 Mar-Apr;7(2):158-69.
4. Strube W, Wobrock T, **Bunse T**, Palm U, Padberg F, Malchow B, et al. Impairments in motor-cortical inhibitory networks across recent-onset and chronic schizophrenia: a cross-sectional TMS Study. Behavioural brain research. 2014 May 1;264:17-25.
5. Haeckert J, **Bunse T**, Wirth S, Hamerle M, Falkai P, Hasan A. Massive, previously undetected cancer metastasis revealed by application of a depot antipsychotic: a case report. The Journal of clinical psychiatry. 2014 Jul;75(7):e705-6.
6. Strube W, Nitsche MA, Wobrock T, **Bunse T**, Rein B, Herrmann M, et al. BDNF-Val66Met-polymorphism impact on cortical plasticity in schizophrenia patients: a proof-of-concept study. The international journal of neuropsychopharmacology. 2014 Oct 31;18(4).
7. Gruber L, **Bunse T**, Weidinger E, Reichard H, Muller N. Adjunctive recombinant human interferon gamma-1b for treatment-resistant schizophrenia in 2 patients. The Journal of clinical psychiatry. 2014 Nov;75(11):1266-7.
8. Strube W, **Bunse T**, Falkai P, Hasan A. Neue Ansätze in der Schizophrenietherapie. DNP - Der Neurologe und Psychiater. 2015 January 01;16(1):46-56.

9. Strube W, **Bunse T**, Nitsche MA, Wobrock T, Aborowa R, Misewitsch K, et al. Smoking restores impaired LTD-like plasticity in schizophrenia: a transcranial direct current stimulation study. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2015 Mar;40(4):822-30.
10. Strube W, **Bunse T**, Malchow B, Hasan A. Efficacy and interindividual variability in motor-cortex plasticity following anodal tDCS and paired-associative stimulation. *Neural plasticity*. 2015;2015:530423.
11. Palm U, Strube W, **Bunse T**, Bauer I, Dunkel G, Hasan A, et al. Transkranielle Gleichstromstimulation in der Psychiatrie. *Nervenheilkunde*. 2015 // 22.01.2018;34(12):1016-25. De.
12. Strube W, **Bunse T**, Nitsche MA, Nikolaeva A, Palm U, Padberg F, et al. Bidirectional variability in motor cortex excitability modulation following 1 mA transcranial direct current stimulation in healthy participants. *Physiological reports*. 2016 Aug;4(15).
13. Strube W, **Bunse T**, Nitsche MA, Palm U, Falkai P, Hasan A. Differential response to anodal tDCS and PAS is indicative of impaired focal LTP-like plasticity in schizophrenia. *Behavioural brain research*. 2016 Sep 15;311:46-53.